DEGRADADORES DE SMARCA2 Y USOS DE ESTOS

ANTECEDENTES

Campo

La presente descripción proporciona compuestos de Quimera dirigida a la proteólisis (PROTAC, por sus siglas en inglés) y el uso de tales compuestos de PROTAC para el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de SMARCA2 en mamíferos. La degradación de SMARCA2 puede proporcionar, por ejemplo, un efecto antitumoral. Por lo tanto, la presente descripción proporciona el uso de degradadores de SMARCA2 y composiciones farmacéuticas que comprenden degradadores de SMARCA2 para el tratamiento del cáncer. También proporciona los compuestos intermedios que pueden ser útiles en la preparación de tales PROTAC.

Antecedentes

Los fármacos tradicionales "de molécula pequeña" se unen de manera reversible (o a veces de manera irreversible) a una proteína diana como medio para modular una actividad biológica dada. Por el contrario, las PROTAC se unen a sus proteínas diana de manera reversible, pero después llevan a cabo la degradación de la proteína diana. Una vez logrado este efecto, la PROTAC es en teoría capaz de repetir este proceso con otra proteína diana. En consecuencia, a diferencia de los inhibidores "tradicionales de moléculas pequeñas", el mecanismo de degradación impulsado por PROTAC puede, en teoría, operar de una manera subestequiométrica, lo que significa que las exposiciones más modestas de un compuesto de PROTAC aún podrían lograr el nivel deseado de eficacia *in vivo*. En la práctica, esto significa que la potencia de degradación (DC_{50} y $D_{máx}$) de una PROTAC puede tener un efecto mejorado sobre el reflejado por su afinidad de unión.

Se describe que las moléculas de PROTAC tienen tres partes: (1) una parte que es capaz de unirse a la proteína que se degradará, (2) una segunda parte que es capaz de unirse a una ligasa E3 de ubiquitina, y (3) un enlazador que conecta las partes (1) y (2) entre sí. En uso, la PROTAC se une tanto a la proteína diana como a la ligasa E3 de ubiquitina simultáneamente para formar un complejo ternario. La ligasa E3 recluta después una enzima conjugadora E2 al complejo ternario, que ubiquitina la proteína diana. Esto tiene el efecto de etiquetar la proteína diana para degradarse mediante la maquinaria del proteasoma de la célula. Una PROTAC puede después disociarse de la proteína diana e iniciar otro ciclo de este proceso de manera catalítica. Mientras tanto, las proteínas diana ubiquitinadas son reconocidas mediante la maquinaria del proteasoma de la célula y después son degradadas por ella. Este enfoque mediado por PROTAC puede ser valioso como método para tratar ciertas enfermedades, incluido el cáncer.

SMARCA4 es un tumor mutado frecuentemente en varios tipos de tumores, incluidos cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de esófago, gástrico, de cerebro, de endometrio, de cuello uterino y de ovario. Además, se ha establecido que SMARCA2 es esencial para el crecimiento de tumores que albergan tales mutaciones SMARCA4. En consecuencia, se ha propuesto la supresión selectiva de SMARCA2 como una estrategia terapéutica contra cánceres que pueden incluir mutaciones SMARCA4. En consecuencia, la supresión selectiva de SMARCA2 puede ser útil contra varios tipos de cáncer, incluidos cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de esófago, gástrico, de cerebro, de endometrio, de cuello uterino y de ovario.

WO2019/207538 describe ciertos compuestos de PROTAC descritos como “degradadores de SMARCA 2/4” y WO2020251969 describe compuestos de PROTAC que se

dirigen a uno o más de SMARCA2, SMARCA4 y PB1. WO2019/195201 también describe compuestos “bifuncionales” descritos como moduladores de SMARCA2. WO2019/213005 se relaciona con compuestos que se dice que degradan PBRM1. WO2018/144649 y WO2021/053495 también describen ciertas moléculas de PROTAC. WO2021/053555 describe compuestos degradantes de pegamento que se unen a la ligasa de ubiquitina E3, cereblon.

Como parte del desarrollo de una PROTAC contra el cáncer, existe la necesidad de desarrollar más compuestos de PROTAC con una combinación de propiedades beneficias/mejoradas que los hagan más adecuados para usar como fármaco terapéutico para uso humano. Las propiedades de interés durante el descubrimiento farmacéutico y desarrollo pueden relacionarse con el perfil de selectividad, absorción/biodisponibilidad, distribución, metabolismo, eliminación, perfil de toxicidad y efectos secundarios, estabilidad, capacidad de elaboración y así sucesivamente.

BREVE SUMARIO

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de PROTAC representados por una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA) o (I)-(XVI), a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, o los estereoisómeros de estos. En otro aspecto, la presente descripción proporciona uno cualquiera o más de los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 1, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, o los estereoisómeros de estos. En otro aspecto, la presente descripción proporciona uno cualquiera o más de los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 2, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. En otro aspecto, la presente descripción proporciona uno cualquiera o más de los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 3, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona uno cualquiera o más de los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 4, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. En otro aspecto, la presente descripción proporciona uno cualquiera o más de los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 5, a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA) o (I)-(XVI), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, o los estereoisómeros de estos, y los compuestos de PROTAC de la Lista de Compuestos 1, la Lista de Compuestos 2, la Lista de Compuestos 3, la Lista de Compuestos 4 y/o la Lista de Compuestos 5, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, o los estereoisómeros de estos, se denominan colectivamente "Compuestos de la Descripción" o individualmente como un "Compuesto de la Descripción". Los compuestos de la Descripción exhiben actividad de degradación de proteínas contra SMARCA2. Los compuestos de la Descripción también pueden tener un grado beneficioso de selectividad para minimizar ciertas actividades de degradación no deseadas fuera del objetivo. Como tales, los Compuestos de la Descripción pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la Descripción también pueden tener una combinación sorprendentemente beneficiosa de propiedades de relevancia en el contexto del descubrimiento y desarrollo farmacéutico. Las características estructurales que se encuentran en las tres regiones de una PROTAC tienen el potencial de operar (colectivamente o en algunos casos por separado) hacia el suministro de una combinación beneficiosa y/o equilibrio de tales propiedades beneficiosas adicionales. Evitar la actividad fuera del objetivo en el desarrollo farmacéutico es frecuentemente importante para evitar o reducir toxicidades no deseadas, efectos secundarios u otros problemas de tolerabilidad cuando se usa en pacientes

Además de ser degradadores de SMARCA2, los Compuestos de la Descripción tienen una combinación sorprendente y beneficiosa de propiedades relacionadas, por ejemplo, con la estabilidad química y metabólica, p. ej., en microsomas humanos y con la hidrólisis a pH 7,4, y selectividad contra SALL4 y/o Ikaros (IKZF1) – que se espera que proporcione un perfil de seguridad mejorado para usar *in vivo*. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, se cree que la degradación de SALL4 e Ikaros (IKZF1) entre otros puede correr el riesgo de efectos no deseados graves en humanos, por ejemplo, toxicidades del desarrollo o toxicidades de la médula ósea.

También, en este sentido, se ha encontrado que las moléculas que degradan SMARCA2 frecuentemente también pueden degradar SMARCA4, lo que se considera una actividad no deseada fuera del objetivo. Los compuestos de la Descripción pueden mostrar un perfil de selectividad beneficioso al lograr un grado potente de degradación contra SMARCA2 mientras tienen un margen de selectividad, es decir, degradación relativamente menor, contra SMARCA4. De manera similar en el desarrollo de un SMARCA2 PROTAC para usar en cáncer, también se considera beneficioso tener un grado potente de degradación contra SMARCA2 mientras que tiene un buen margen de selectividad, es decir, degradación relativamente menor, contra PBRM1. Los compuestos de la Descripción pueden mostrar un perfil de selectividad beneficioso entre SMARCA2 y PBRM1. Por lo tanto, en combinación, los Compuestos de la Descripción pueden mostrar alta potencia contra SMARCA2 mientras que simultáneamente logran un perfil de selectividad beneficioso con respecto a SALL4 y/o Ikaros (IKZF1), y en algunos casos un margen de selectividad sorprendentemente beneficioso contra SMARCA4 y/o PBRM1.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un Compuesto de la Descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano, que comprenden administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para reducir la proteína SMARCA2 en un ser humano, que comprenden administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar el cáncer en un ser humano, que comprenden administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción, o una composición farmacéutica de este, para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción, o una composición farmacéutica de este, para usar en la reducción de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción, o composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento del cáncer en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción, o composición farmacéutica de este en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción, o composición farmacéutica de este en la elaboración de un medicamento para reducir la proteína SMARCA2 en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción, o composición farmacéutica de este en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer en un ser humano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para preparar Compuestos de la Descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona intermedios usados para preparar los Compuestos de la Descripción.

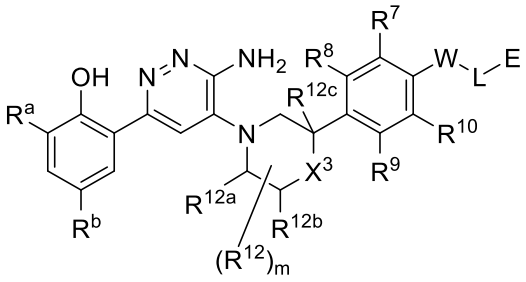
Las modalidades y ventajas adicionales de la descripción se establecerán, en parte, en la descripción que sigue, y fluirán de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la descripción. Las modalidades y ventajas de la descripción se realizarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que el sumario anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención como se reivindica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Compuestos de la Descripción

Muchas modalidades de esta descripción se detallan a lo largo de la memoria descriptiva.

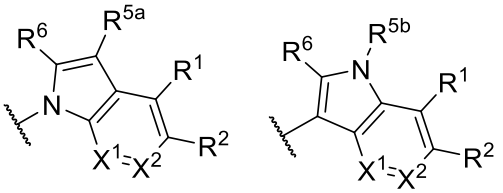
En una modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (A), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos:



(A),

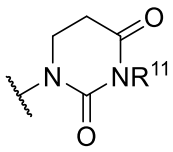
en donde:

E es:



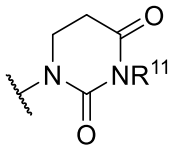
E-1 o E-2 ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

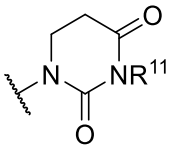
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

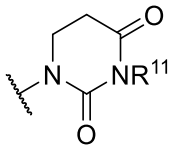
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

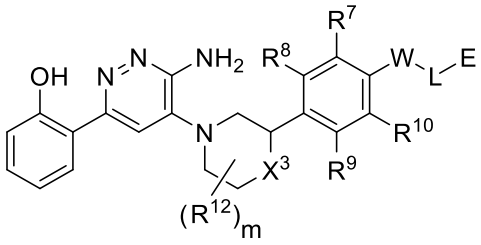
R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido;

R^{12c} es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o halógeno; y

R^b es hidrógeno o halógeno.

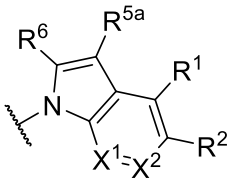
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (I), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos:



(I),

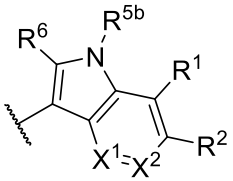
en donde:

E es:



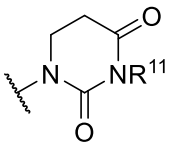
E-1

o



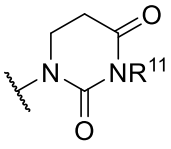
E-2 ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

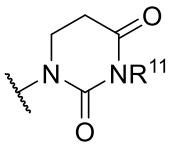
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

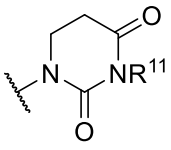
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es -G^1-G^2-G^3-G^4-, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

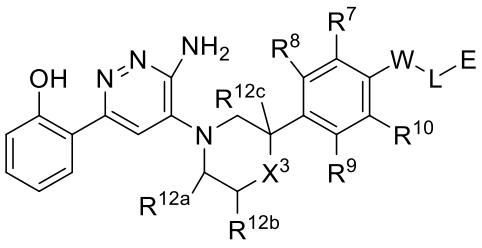
R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6); y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

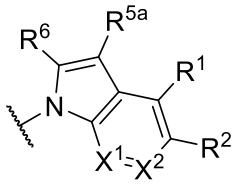
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (IA), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos:



(IA),

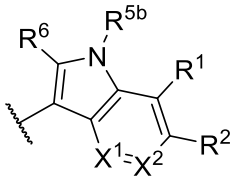
en donde:

E es:



E-1

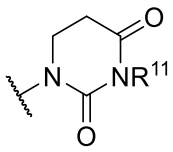
o



E-2

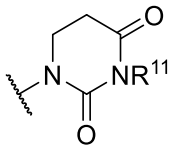
;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

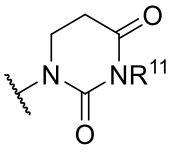
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

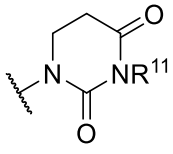
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

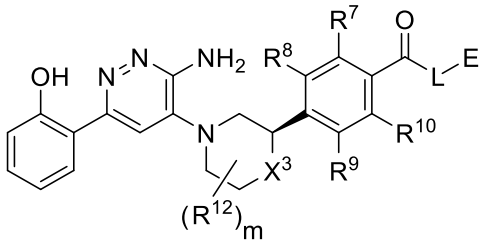
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido; y

R^{12c} es hidrógeno o halógeno.

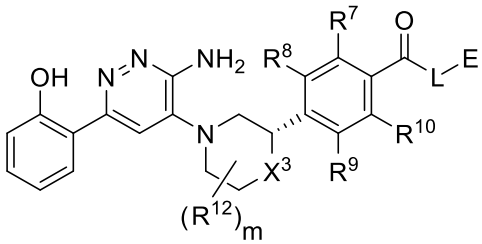
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (II):



(II),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{12}, m, E, L, y X^3 son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (III):



(III),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{12}, m, E, L, y X^3 son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^3 es -($CR^{13a}R^{13b}$)-.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R13a y R13b son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R13a y R13b son fluoro.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R13a es metilo o metoxi; y R13b es hidrógeno.

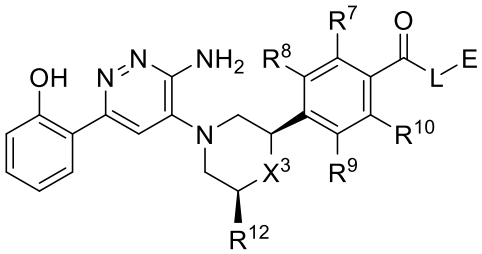
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA) o (I) - (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X3 es -O-.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde m es 0.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde m es 2.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde m es 1.

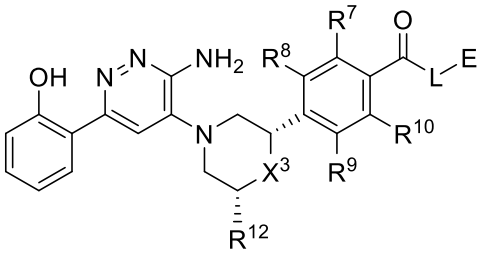
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (IV):



(IV),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{12}, E, L, y X^3 son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (V):

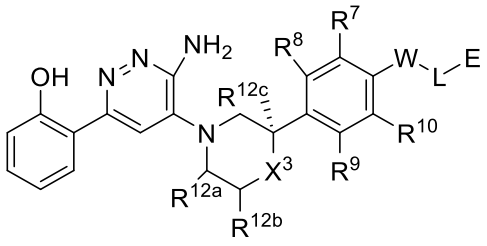


(V),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{12}, E, L, y X^3 son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(V), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde cada R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

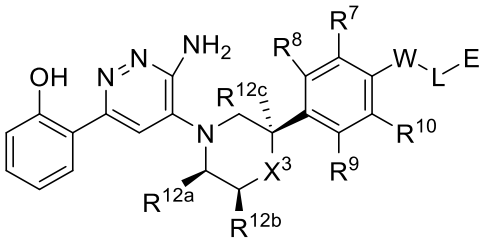
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (VIII):



(VIII),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, X^3, W, L, y E son como se definen en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (IX):

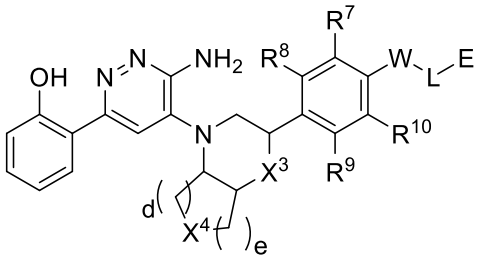


(IX),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, X^3, W, L, y E son como se definen en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{12a} es hidrógeno y R^{12b} es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (X):



(X),

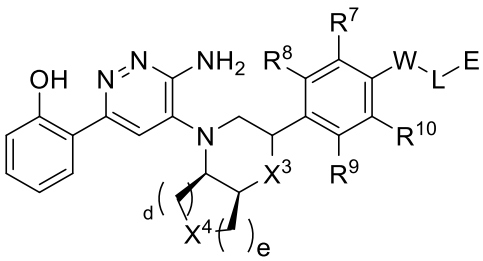
en donde:

X^4 es O;

d y e son independientemente 1 o 2; y

R^7, R^8, R^9, R^{10}, X^3, W, L, y E son como se definen en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XI):



(XI),

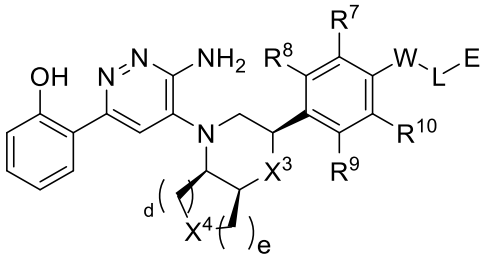
en donde:

X^4 es O;

d y e son independientemente 1 o 2; y

R^7, R^8, R^9, R^{10}, X^3, W, L, y E son como se definen en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XII):



(XII),

en donde:

X^4 es O;

d y e son independientemente 1 o 2; y

R^7, R^8, R^9, R^{10}, X^3, W, L, y E son como se definen en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E es E-1.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es metilo, etilo, isopropilo, o -CF_3.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es cicloalquilo (C_3-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E es E-2.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5b} es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5b} es alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5b} es cicloalquilo (C_3-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5b} es ciclopropilo o ciclobutilo.

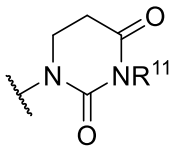
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^6 es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^6 es alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^6 es ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^1 es:



; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

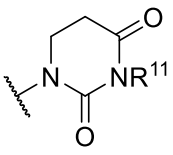
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{11} es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^2 es:



; y

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{11} es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^1 es CR^3.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^3 es halógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^3 es fluoro.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^3 es alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^3 es metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^1 es N.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^2 es CR^4.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es halógeno.

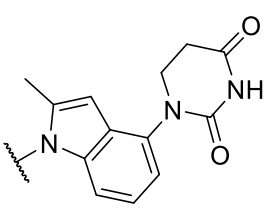
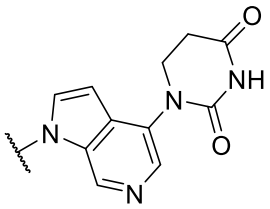
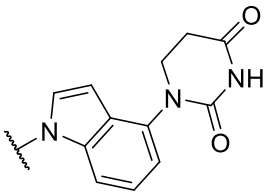
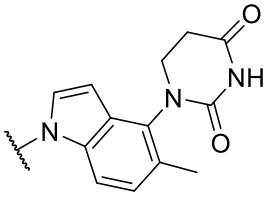
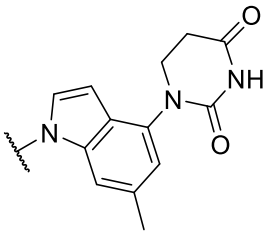
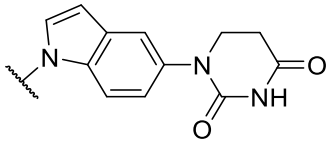
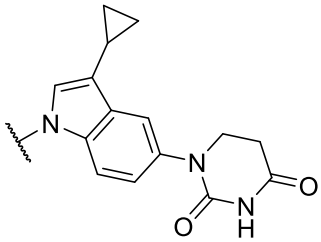
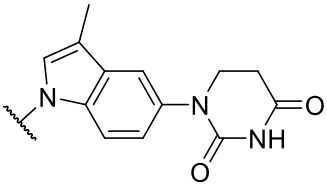
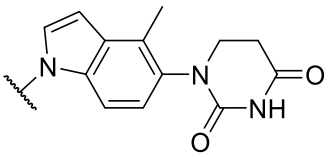
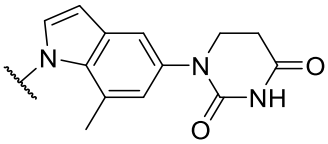
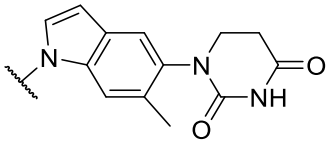
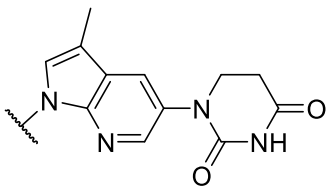
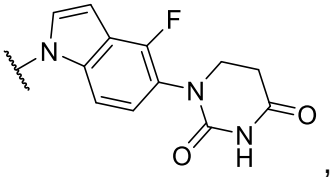
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es fluoro.

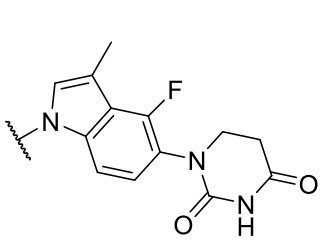
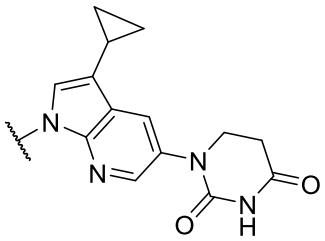
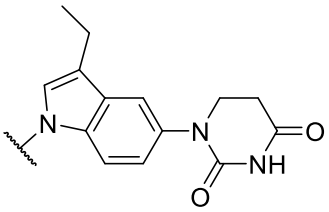
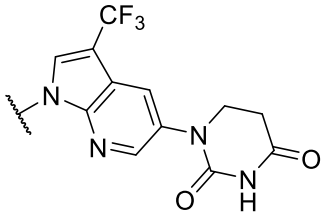
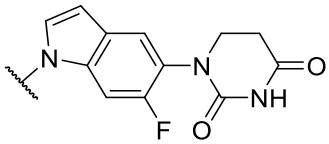
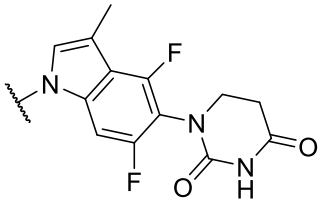
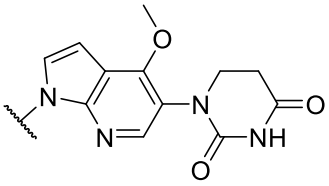
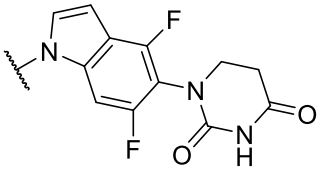
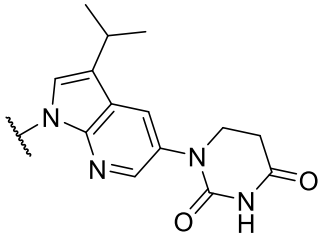
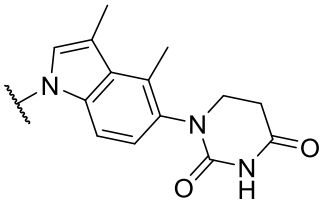
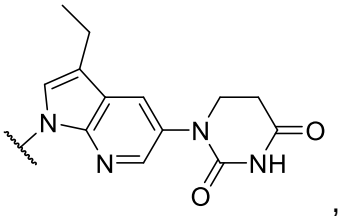
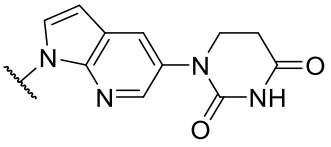
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es metilo.

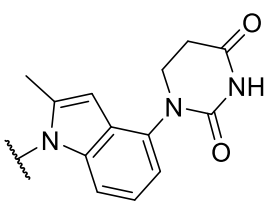
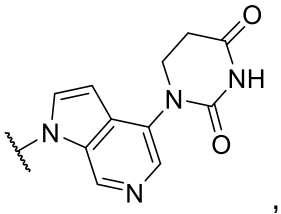
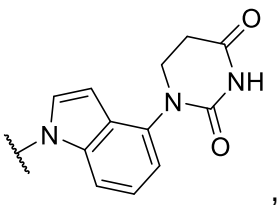
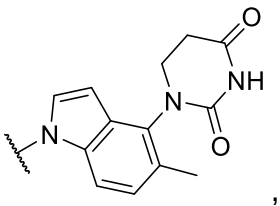
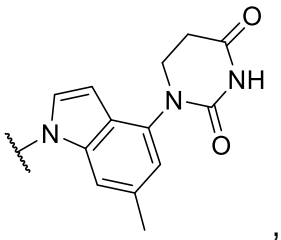
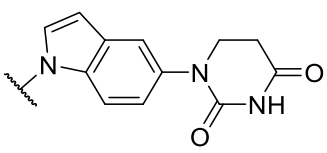
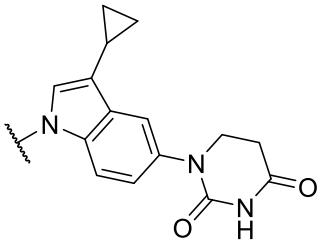
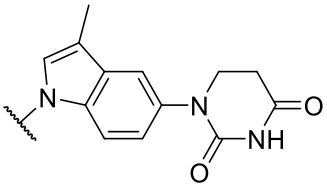
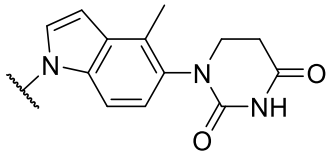
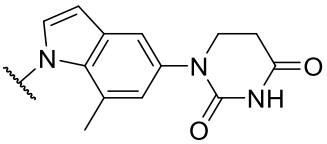
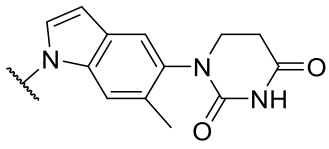
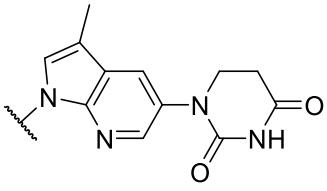
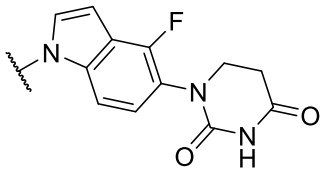
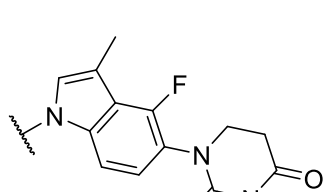
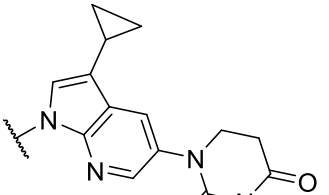
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^2 es N.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

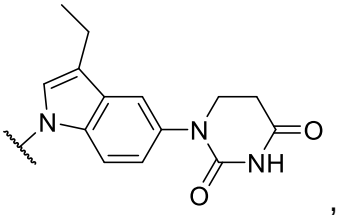
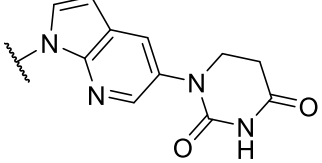
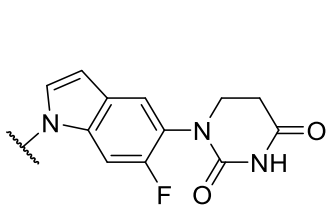
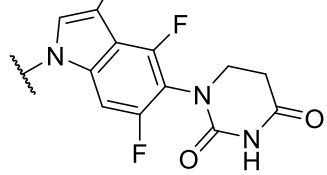

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

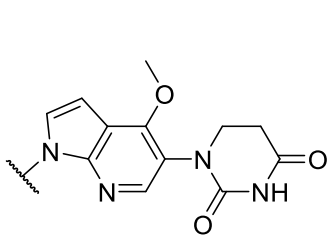
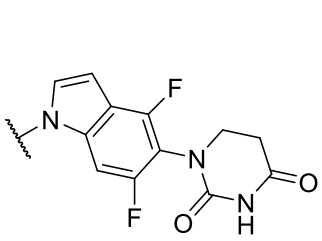
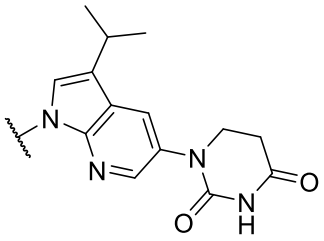
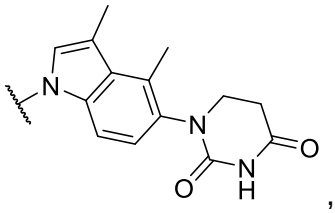
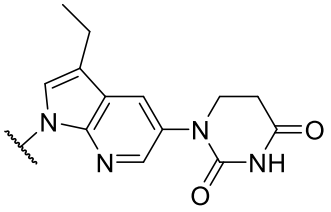
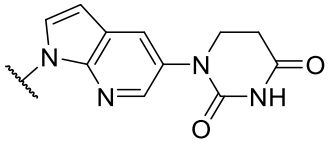
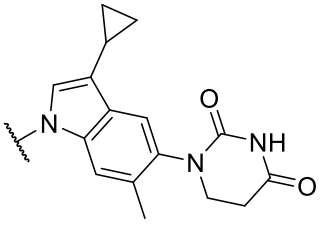
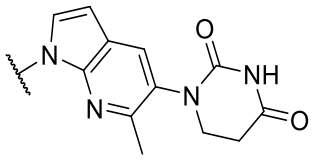
,

,

,

,

,

,

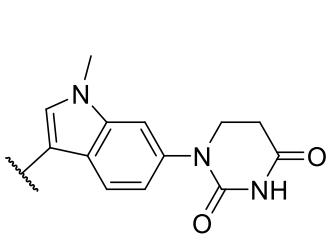
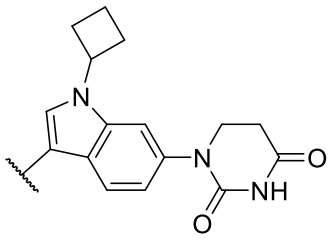
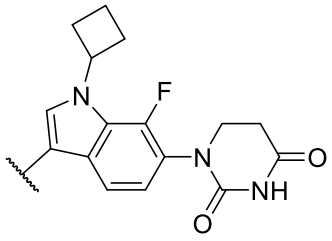
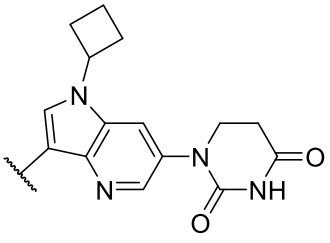
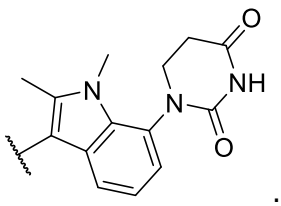
,

,

,


,

,

,

,

,

,

, o

.

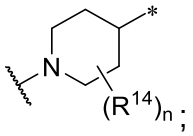
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E-2 es:


,

,

,

, o

.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

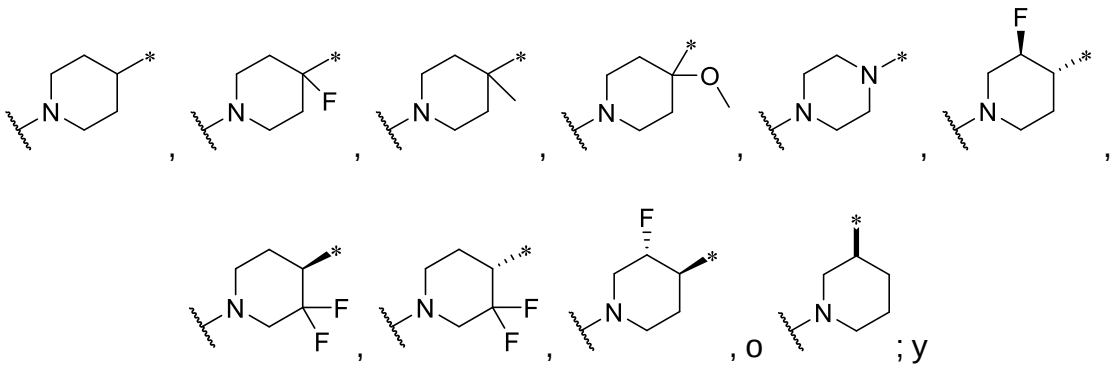
n es 0, 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{14} es fluoro, metilo, o metoxi; y n es 1, o 2.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es:

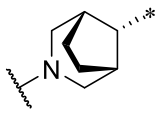


el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es un enlace directo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es alquilenilo (C_1-C_6).

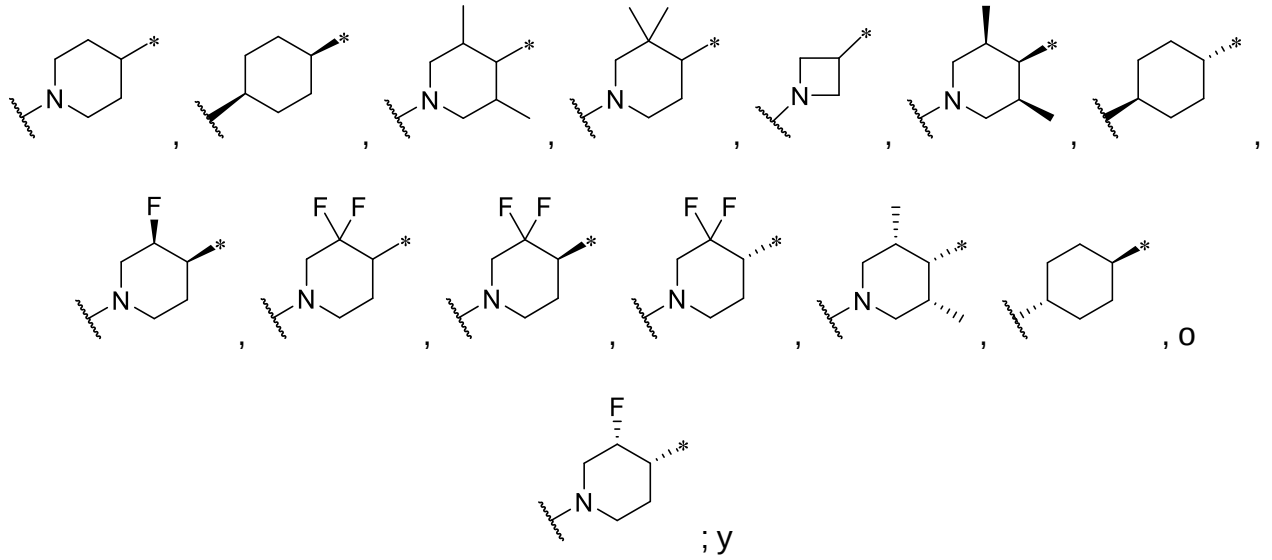
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es -CH_2- o –$CH(CH_3)$-.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es –C(=O)-.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros

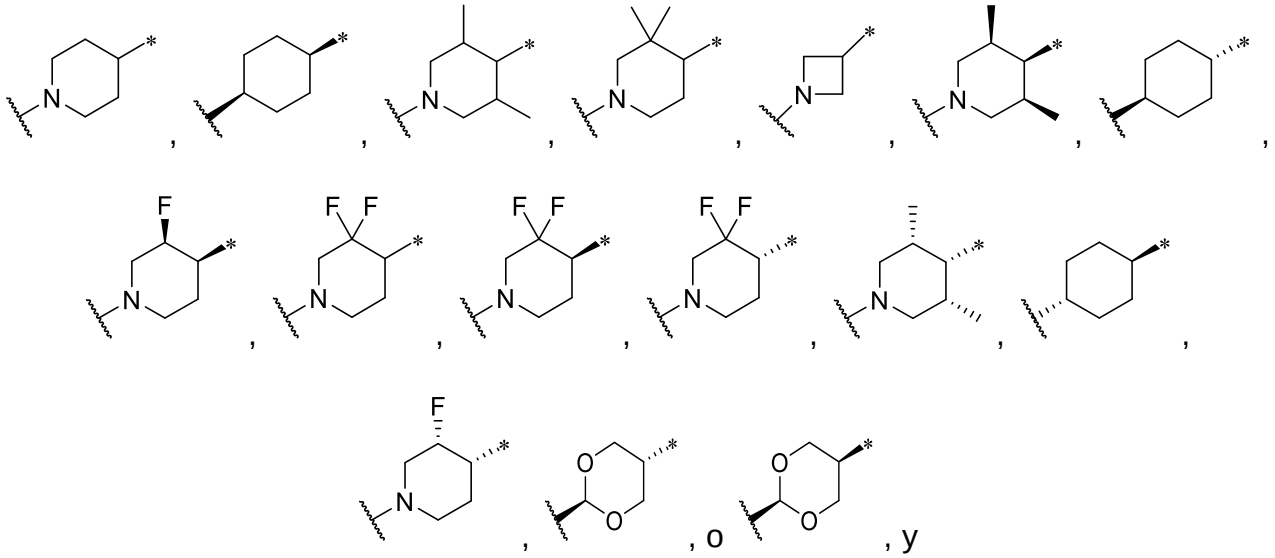
opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

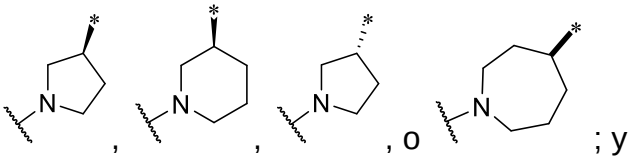
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

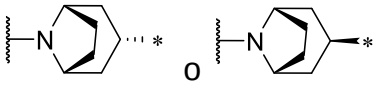
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:

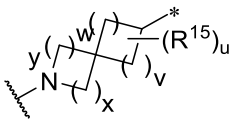


; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^3 es:



;

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

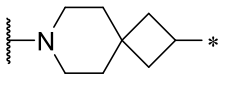
u es 0, 1, 2, o 3;

v, w, x, y t son independientemente 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

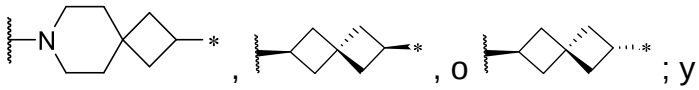
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V) o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

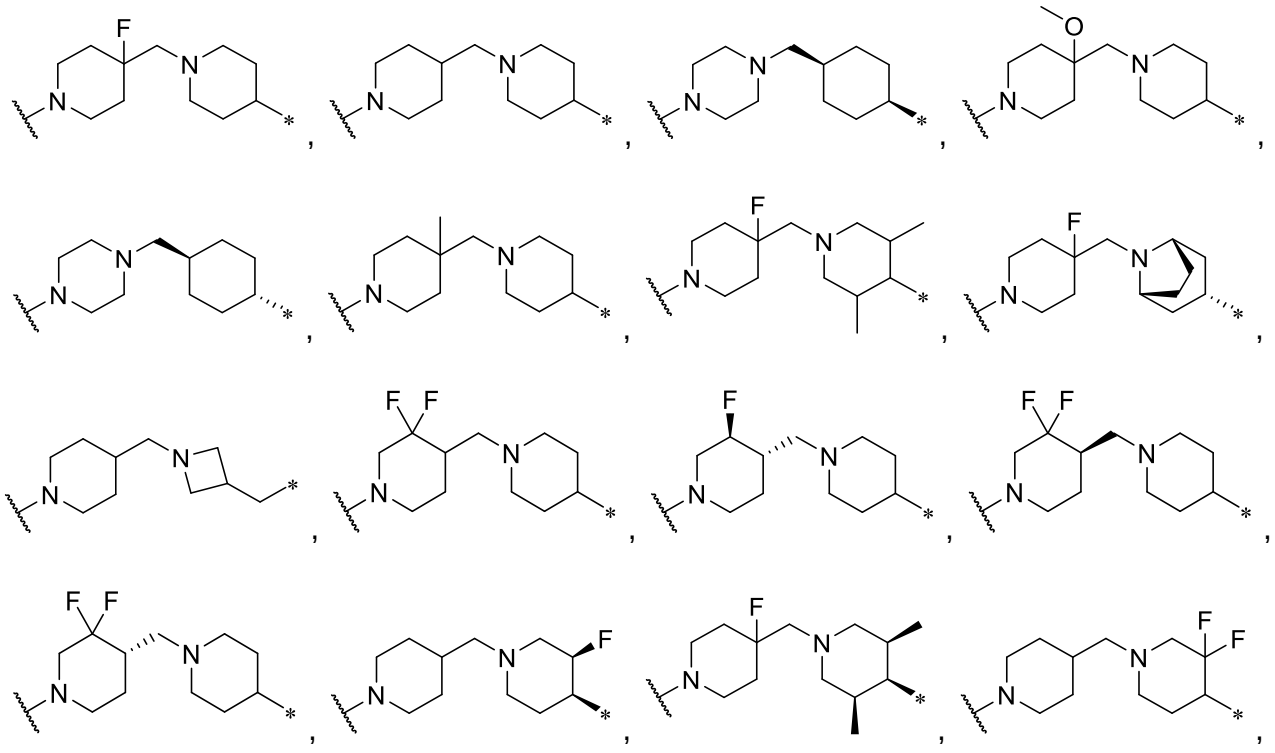
En otra modalidad, los compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente

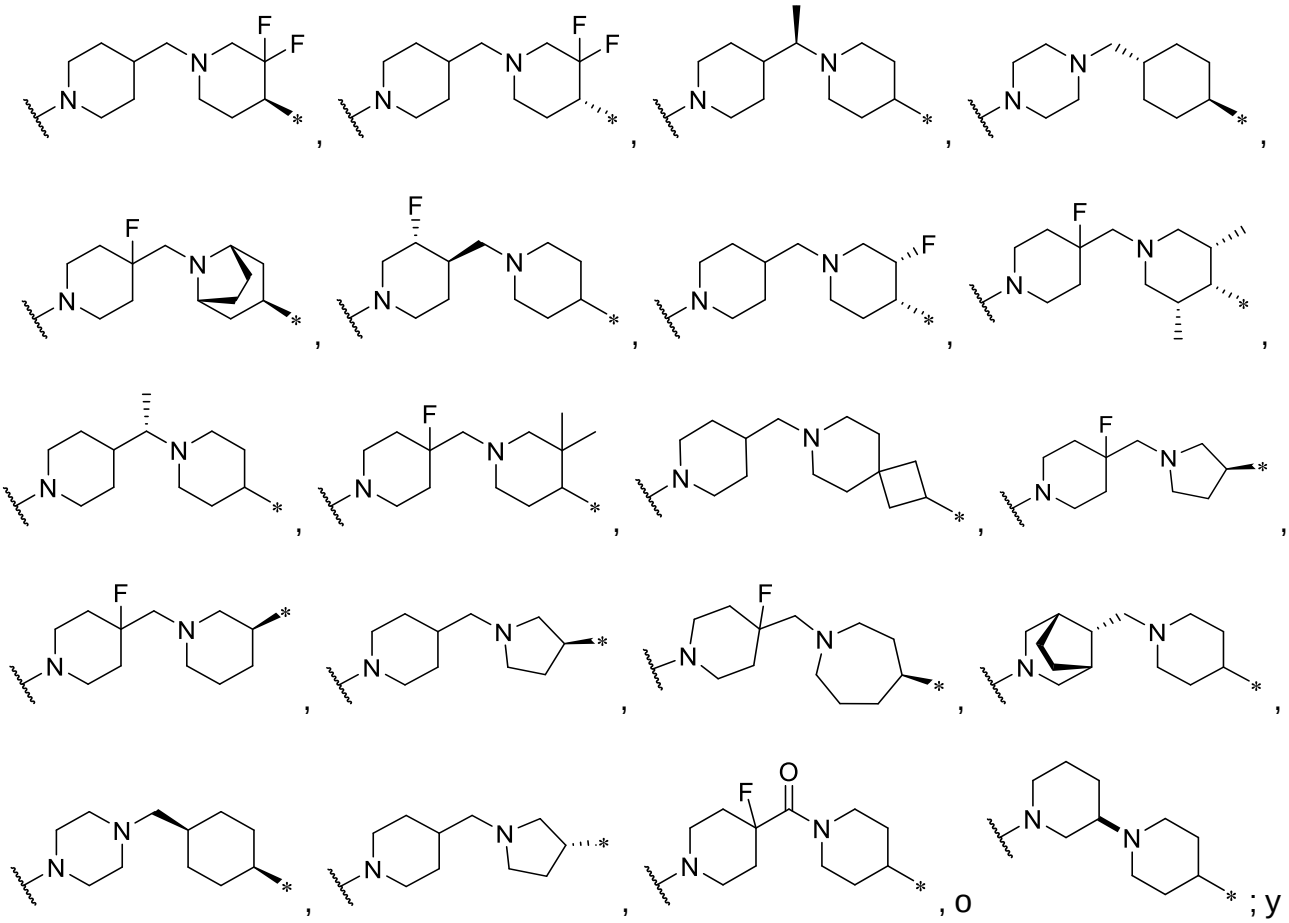
aceptable de estos, en donde G^3 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^4 es alquilenilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^4 es un enlace directo.

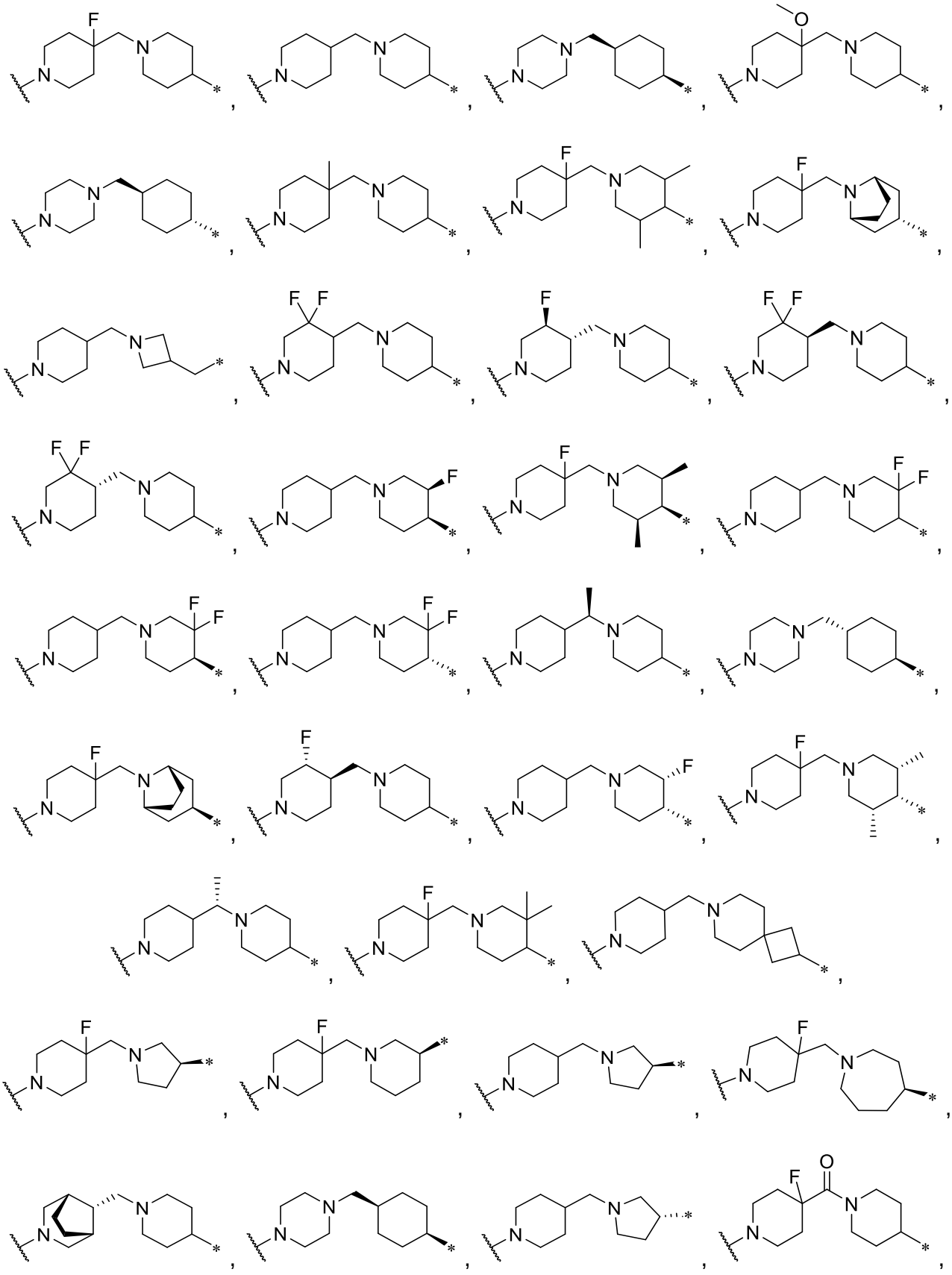
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde L es:

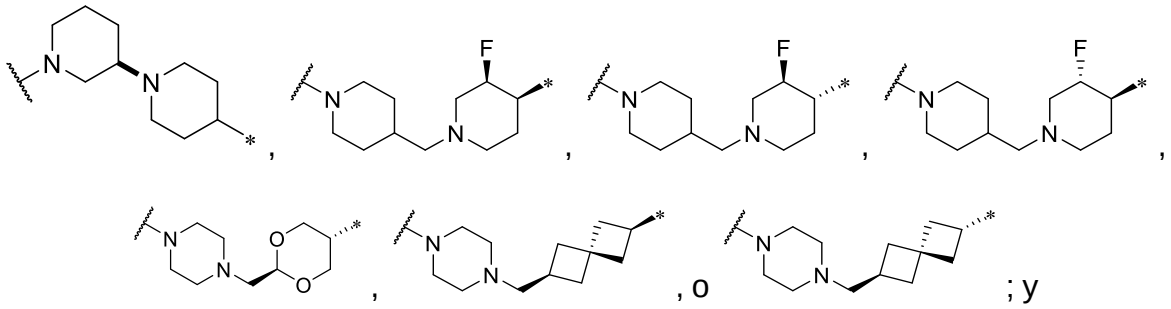




el enlace marcado con un “*” se une a E.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde L es:





el enlace marcado con un "*" se une a E.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7 es fluoro o metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas(A), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^8 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^8 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^8 es fluoro o metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^9 es halógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^9 es fluoro.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7, R^8, y R^{10} son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{10} es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{10} es halógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{10} es fluoro.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7, R^8, y R^9 son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (I)-(V), o (VIII)-(XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

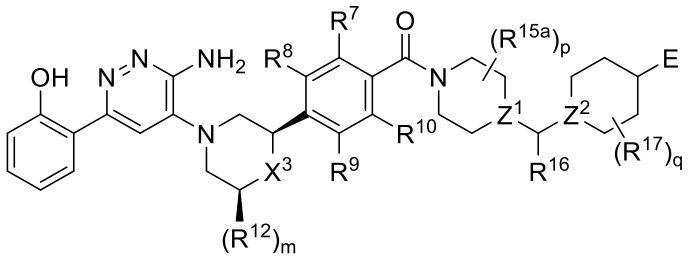
En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A), (IA), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, en donde R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen Fórmulas (A), en donde R^a es fluoro y R^b es hidrógeno.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen Fórmulas (A), en donde R^a es hidrógeno y R^b es fluoro.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (VI):



(VI),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro o metilo;

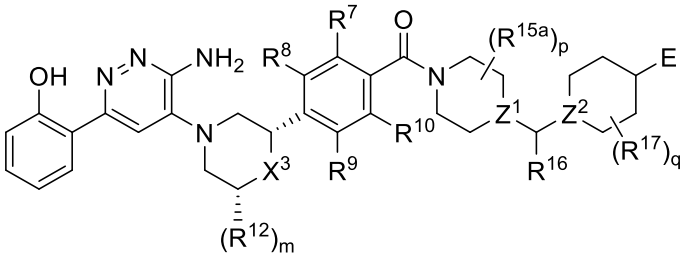
q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano; y

X^3 y E son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (VII):



(VII),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro o metilo;

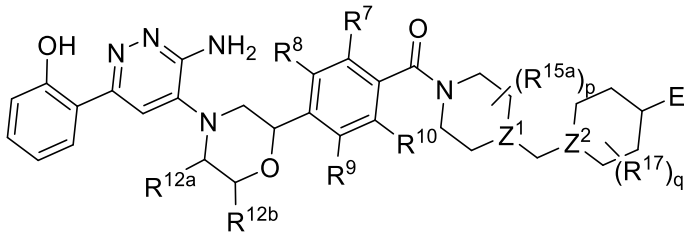
q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano; y

X^3 y E son como se definen en relación con la Fórmula (I).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XIII):



(XIII),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

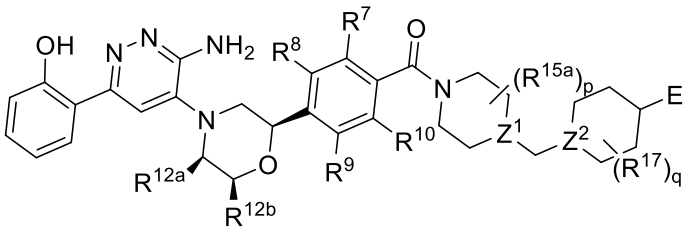
Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro;

q es 0, 1, o 2; y

E es como se define en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XIV):



(XIV),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

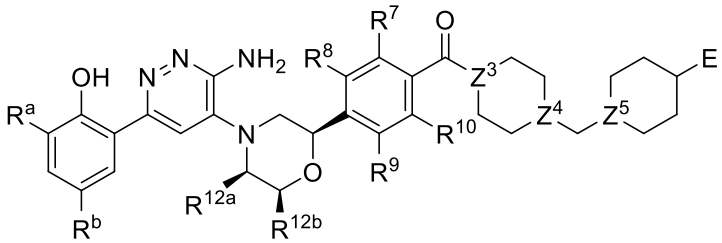
Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro;

q es 0, 1, o 2; y

E es como se define en relación con la Fórmula (IA).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XV):



(XV)

en donde:

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o fluoro;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo; o

R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 miembros;

Z^3 es CH o N.

Z^4 es CR^{15b} o N;

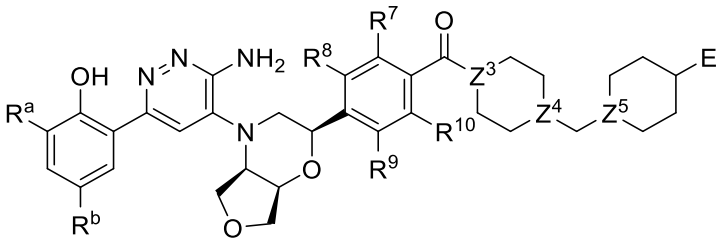
R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^5 es CH o N; y

E es como se define en relación con la Fórmula (A).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XV), en donde R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son compuestos que tienen la Fórmula (XVI):



(XVI),

en donde R^a, R^b, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Z^3, Z^4, Z^5, y E son como se definen en relación con la Fórmula (XV).

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos. En las Listas Compuestos, un compuesto que tiene un "*" en su nombre químico indica que aún no se ha confirmado la configuración absoluta y/o configuración relativa en esa posición de la molécula. Por ejemplo, "(*R**)-4-(pirrolidin-3-il)benzoato" indica que el compuesto puede ser (*R*)-4-(pirrolidin-3-il)benzoato o (*S*)-4-(pirrolidin-3-il)benzoato de etilo. Ver los Intermedios 18d y 18de del EJEMPLO 18. Debe entenderse que si un compuesto tiene dos o más "*" en su nombre químico el compuesto puede ser uno de los varios estereoisómeros posibles, p. ej., entantiómeros y/o diastereómeros. Por lo tanto, por ejemplo, "1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona" indica que el compuesto puede ser 1-(1-(1-((1-(4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona o 1-(1-(1-((1-(4-((3*S*,5*S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Ver el EJEMPLO 29. Asimismo, "1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona" indica que el compuesto puede ser 1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona o 1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-

hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. Ver el EJEMPLO 142.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos.

Lista de compuestos 1

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-3-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-2-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-5-(4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)benzonitrilo;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)met*il)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R,5S)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,3s,5S)-8-((1-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,3s,5S)-8-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-((1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)azetidin-3-il)metil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(-1-(1-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((3R,4R)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,2-dimetil-1H-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; o

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((S*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(-1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S,4S*,5R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; o

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o estereoisómero de estos.

Lista de compuestos 2

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R,5S)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((3R,4R)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((S*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(-1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S,4S*,5R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; o

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos.

Lista de compuestos 3

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-3-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-2-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-5-(4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)benzonitrilo;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)met*il)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; o

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos.

Lista de compuestos 4

1-(1-((S)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S*,4R*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-3-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((1R,5S,8S)-3-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((1R,5S,8S)-3-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R*,5R*,6S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,5R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R*,5R*,6S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R*,6R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-(1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)-4-fluoropiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1'-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-[1,3'-bipiperidin]-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; o

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

En otra modalidad, los Compuestos de la Descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos.

Lista de compuestos 5

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*s*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoilo)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada));

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada));

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada));

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada));

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

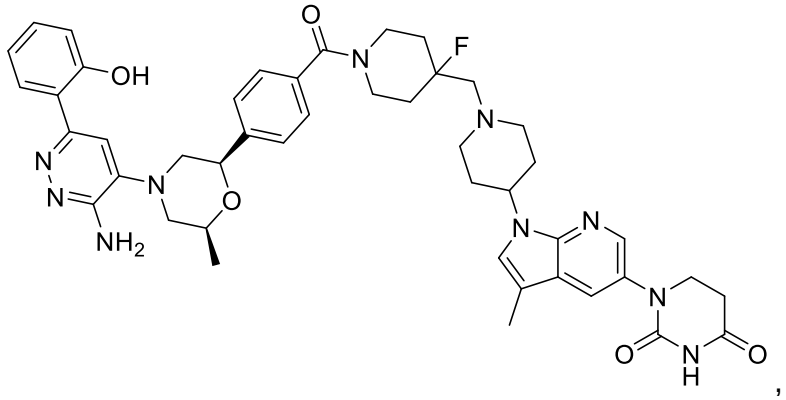
1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona; o

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

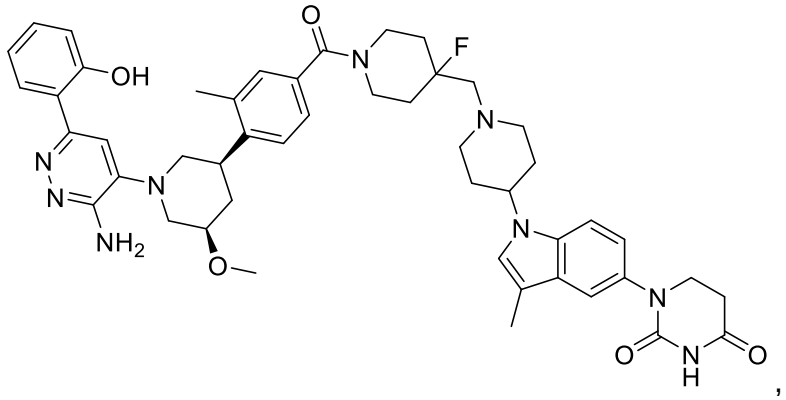
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

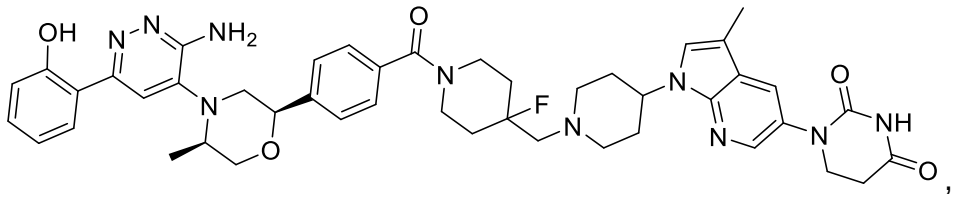
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

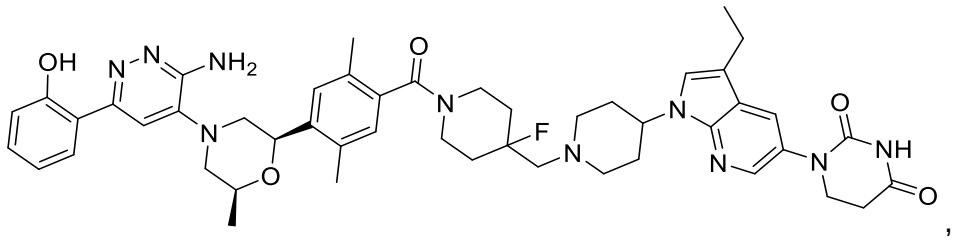
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

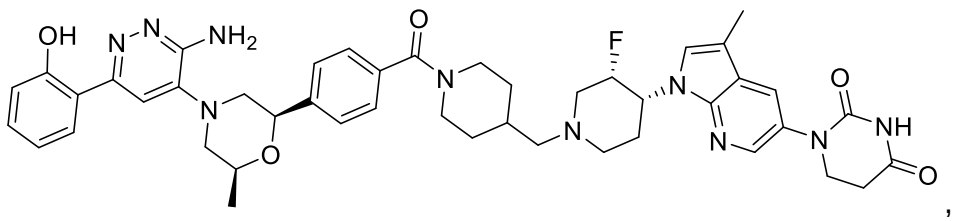
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

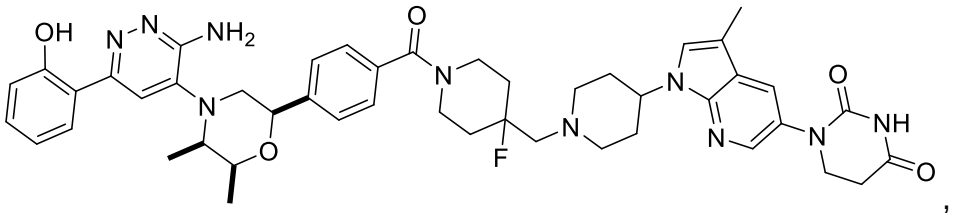
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

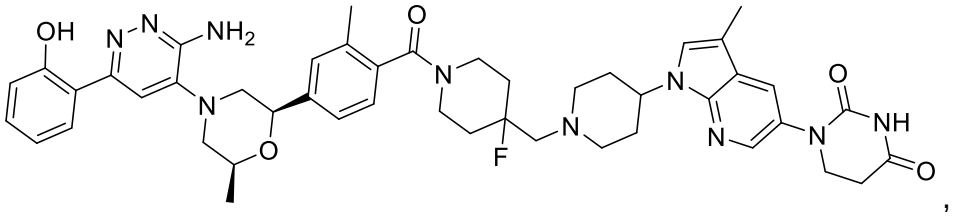
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

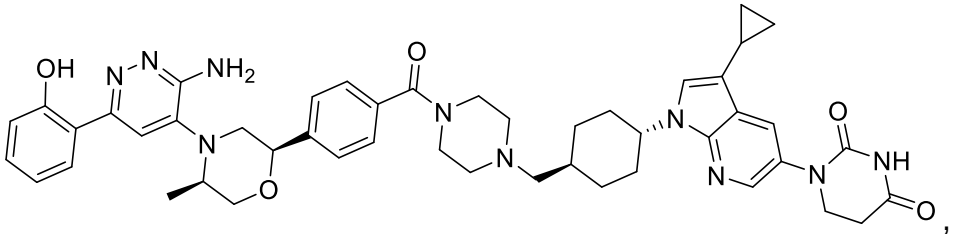
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

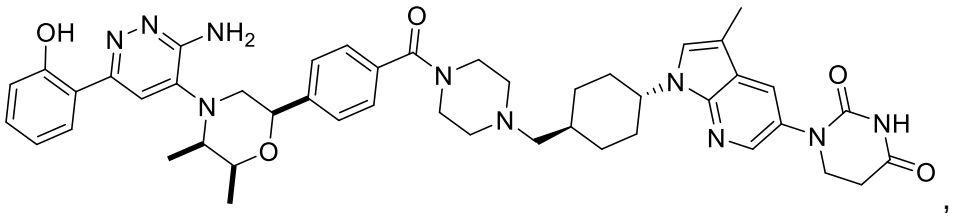
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

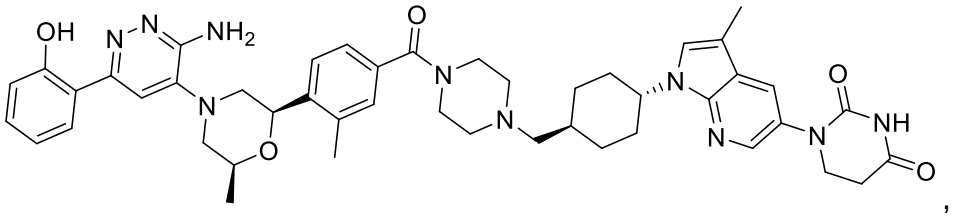
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

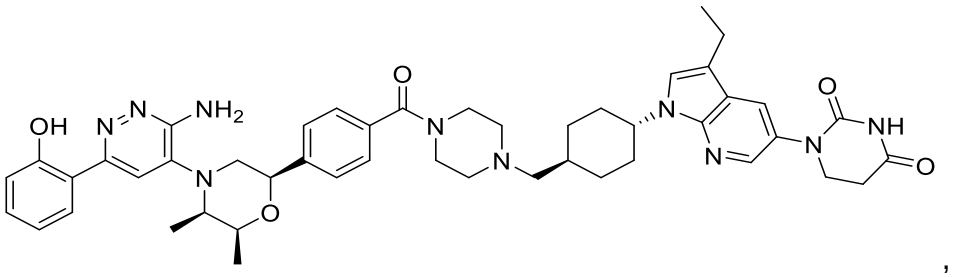
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

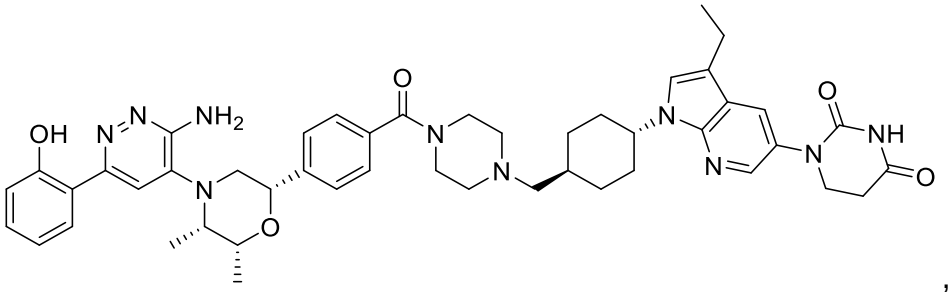
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

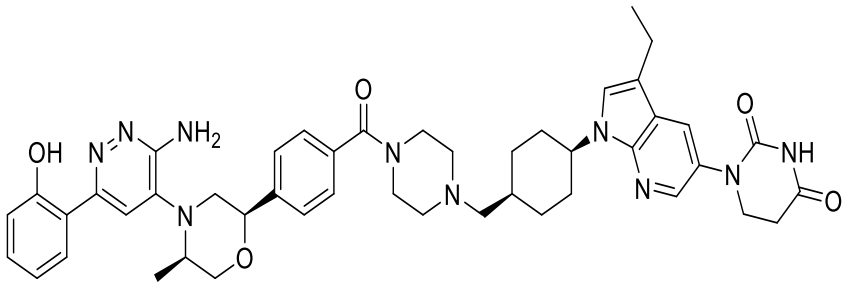
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

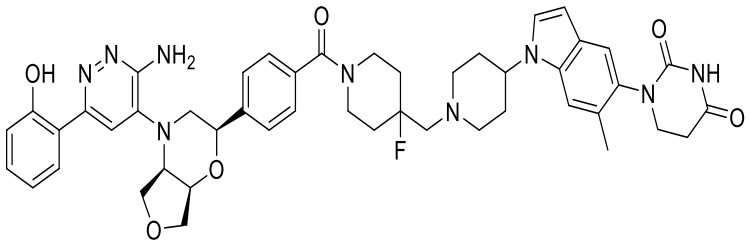
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

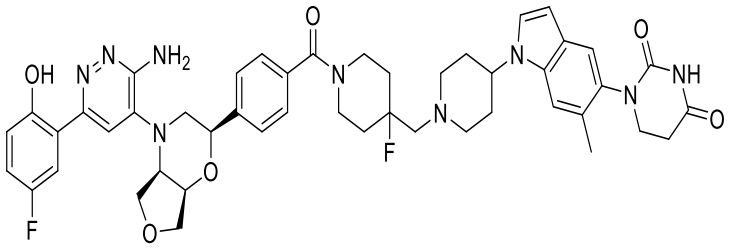
En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, un Compuesto de la Descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la Descripción pueden tener uno o más centros quirales y se reconocerá que tales compuestos pueden prepararse, aislarse y/o suministrarse con o sin la presencia de uno o más de los otros posibles isómeros enantioméricos y/o diastereoméricos de los compuestos o que tales isómeros pueden proporcionarse en cualquier proporción relativa. La preparación de compuestos enantioenriquecidos o enantiopuros y/o diastereoenriquecidos o diastereopuros puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica que son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida enantioenriquecidos o enantiopuros, y/o mediante el uso de un catalizador apropiadamente enantioenriquecido o enantiopuro durante la síntesis, y/o mediante resolución de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de esteroisómeros, por ejemplo a través de cromatografía quiral. El alcance

de la presente descripción incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricas/diastereoméricamente enriquecidas. Debe entenderse que la presente descripción incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición que comprende un Compuesto de la Descripción opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto, en donde el Compuesto de la Descripción está presente dentro de la composición con un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 55 %.

En otra modalidad, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 90 %.

En otra modalidad, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En otra modalidad, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En otra modalidad, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición que comprende un Compuesto de la Descripción opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto, en donde el Compuesto de la Descripción está presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 55 %.

En otra modalidad, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 90 %.

En otra modalidad, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En otra modalidad, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En otra modalidad, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición que comprende un Compuesto de la Descripción opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto, en donde el Compuesto de la Descripción

está presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 % y un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 90 %.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición que comprende un Compuesto de la Descripción opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto, en donde el % ee y % de del Compuesto de la Descripción toman cualquier combinación de valores, p. ej., el % ee es ≥ 5 % y el % de es ≥ 80 %; el % ee es ≥ 5 % y el % de es ≥ 90 %; el % ee es ≥ 5 % y el % de es ≥ 95 %; el % ee es ≥ 5 % y el % de es ≥ 98 %; el % ee es ≥ 95 % y el % de es ≥ 95 %; el % ee es ≥ 98 % y el % de es ≥ 98 %; o el % ee es ≥ 99 % y el % de es ≥ 99 %.

La presente descripción abarca la preparación y uso de sales de los Compuestos de la Descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las descritas en Berge, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, (1977) o las mencionadas en P.H. Stahl y C.G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition* Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA (2011) (ver http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html).

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición ácida o básica.

Tales sales de adición básica pueden formarse por reacción de un Compuesto de la Descripción con la base apropiada, opcionalmente en un solvente adecuado tal como un solvente orgánico, para dar la sal que puede aislarse mediante una variedad de métodos, que incluye cristalización y filtración.

Tales sales de adición ácida pueden formarse por reacción de un Compuesto de la Descripción con el ácido apropiado, opcionalmente en un solvente adecuado tal como

un solvente orgánico, para dar la sal que puede aislarse mediante una variedad de métodos, que incluye cristalización y filtración.

Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un Compuesto de la Descripción. Si un compuesto básico de un Compuesto de la Descripción se aísla como una sal, la forma base libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica. Similarmente, si un Compuesto de la Descripción que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla como una sal, la forma de ácido libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico.

Se entenderá que si un Compuesto de la Descripción contiene dos o más entidades básicas, la estequiometría de formación de sal puede incluir 1, 2 o más equivalentes de ácido. Tales sales contendrían 1, 2 o más contraiones ácidos, por ejemplo, una sal de dihidrocloruro.

Las formas estequiométricas y no estequiométricas de una sal farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de la Descripción se incluyen dentro del alcance de la memoria descriptiva, que incluye sales subestequiométricas, por ejemplo, cuando un contraión contiene más de un protón ácido.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, canforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2.5-dihidroxibenzoato,

disuccinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminotetraacetato), estolato (lauril sulfato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2.5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (*N, N'*-di(dehidroabietil)-etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroyoduro, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, *p*-aminobencenosulfonato, *p*-aminosaliciclato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietioduro, undecanoato, undecilenato, y valerato.

Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS), arginina, benetamina (*N*-bencilfenetilamina), benzatina (*N,N'*-dibenciletilendiamina), *bis*-(2-hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-*p* clorobencil-2-pirrolildina-1'-ilmetilbencimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriamina, dimetilamina, dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (*N*-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, *t*-butilamina, trometamina (*tris*(hidroximetil)aminometano), y zinc.

La presente descripción también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a un Compuesto de la Descripción, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en Compuestos de Descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I.

Los Compuestos de la Descripción que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la descripción. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, se usan particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede usarse en algunas circunstancias. Los Compuestos etiquetados isotópicamente de la Descripción pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo etiquetado no isotópicamente.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Descripción y uno o más excipientes (también denominados portadores y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de estos, es decir, el paciente.

II. Métodos de uso

Se sabe que las mutaciones SMARCA4 pueden estar presentes en ciertos tipos de tumor/cáncer, incluyendo los tumores/cánceres de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino y ovario, y que SMARCA2 es esencial para el crecimiento de tumores que contienen tales mutaciones SMARCA4. En consecuencia, los Compuestos de la Descripción pueden ser valiosos como agentes anticancerígenos/agentes antitumorales, en particular contra tipos de cáncer/tumores que se sabe que albergan mutaciones SMARCA4, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, y cáncer de ovario.

Los compuestos de la Descripción también pueden ser valiosos contra tipos de cáncer/tumores sensibles a la degradación de SMARCA2, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, y cáncer de ovario.

Los Compuestos de la Descripción también pueden ser valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación e invasividad de células cancerosas de mamíferos, que conducen a la inhibición del crecimiento y supervivencia tumoral y a la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. En particular, los Compuestos de la Descripción pueden ser valiosos

como agentes antiproliferativos y antiinvasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas.

Los Compuestos de la Descripción pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la degradación de SMARCA2 y que se encuentran implicados en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de las células tumorales y a la capacidad migratoria e invasividad de las células tumorales metastásicas. Además, los compuestos de la descripción pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que están mediados solos o en parte por la degradación de SMARCA2, es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto de degradación de SMARCA2 en un sujeto, p. ej., un animal de sangre caliente, p. ej., un ser humano, que necesita tal tratamiento.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento del cáncer.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento de un tumor sólido.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento de un tipo de tumor sensible a SMARCA2.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento de tipos de tumores que albergan mutaciones SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento del cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino, u ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento del cáncer con SMARCA4 mutado.

Las composiciones farmacéuticas puede estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular). Las composiciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales que son bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes. *Ver, p. ej.,* Capítulo 25.2 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad del Compuesto de la Descripción que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del sujeto que se tratará y de la ruta particular de administración.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de los Compuestos de la Descripción variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad del estado patológico, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica para usar como un medicamento.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en terapia.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en la producción de un efecto antiproliferativo, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar como agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para usar como agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para producir un efecto antiinvasivo mediante la contención y/o tratamiento de una enfermedad tumoral sólida, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en la prevención o tratamiento del cáncer, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento del cáncer, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para la prevención o tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para usar en la prevención o tratamiento de tumores sólidos, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de tumores sólidos, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para la prevención o tratamiento de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para usar en la prevención o tratamiento de tipos de tumores que son sensibles a la degradación de SMARCA2.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de SMARCA2.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de SMARCA2, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este. Los tipos de tumores que son sensibles a la degradación de SMARCA2 incluyen, por ejemplo, tumor de pulmón, tumor de hígado, tumor de colon, tumor de piel, tumor de vejiga, tumor de cuello uterino y tumor de ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar para proporcionar un efecto degradante sobre SMARCA2, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante sobre SMARCA2, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para proporcionar un efecto degradante sobre SMARCA2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre SMARCA2 en, por ejemplo, un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre SMARCA2, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre SMARCA2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un

Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este. Se ha encontrado que SMARCA2 es esencial para el crecimiento de tumores que contienen mutaciones SMARCA4 y ciertos tipos de tumor/cáncer están asociados con tales mutaciones SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento de tipos de tumores que albergan mutaciones SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que albergan mutaciones SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que albergan mutaciones SMARCA4 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal prevención o tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este. Los tipos de tumores que se sabe que albergan mutaciones SMARCA4 incluyen tumores de pulmón, tumores de hígado, tumores de colon, tumores de piel, tumores de vejiga, tumores de cuello uterino y tumores de ovario, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino y cáncer de ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento del cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino, u ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de pulmón.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de hígado.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de colon.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de piel.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de vejiga.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de cuello uterino.

En otra modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, el cáncer es cáncer de ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la Descripción o una composición farmacéutica de este para usar en el tratamiento de un cáncer con SMARCA4 mutado.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer con SMARCA4 mutado.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer con SMARCA4 mutado en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Descripción o composición farmacéutica de este.

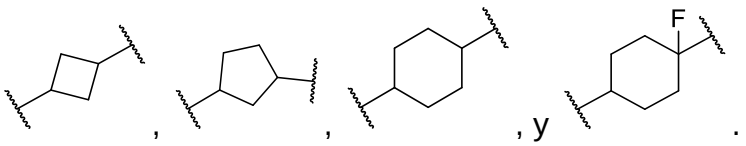
III. Definiciones

Como se usa en la presente, el término ‘‘alquilo’’ representa una entidad hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término ‘‘alquilo (C_1-C_6)’’ se refiere a una entidad alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, y hexilo.

El término ‘‘alquilenilo’’ tal como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término ‘‘alquilenilo(C_1-C_6)’’ se refiere a un resto de alquilenilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El alquilenilo puede sustituirse opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, y alcoxi(C_1-C_6). Los grupos alquilenilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2(CH_2)_2CH_2$-, y -$CH_2(CH_2)_3CH_2$-.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido anteriormente en la presente, unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. El término "alcoxi (C_1-C_6)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 6 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Grupos "alcoxi (C_1-C_6)" ilustrativos útiles en la presente memoria descriptiva incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi, y *t*-butoxi.

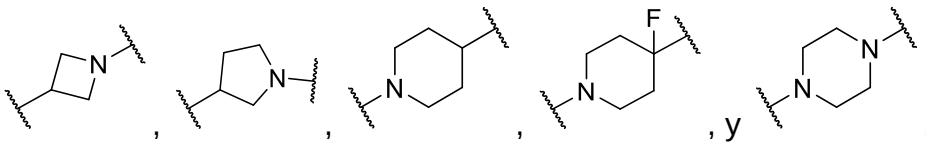
El término "icloalquilenilo" tal como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un grupo cicloalquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el término "cicloalquilenilo (C_3-C_6)" se refiere a una entidad cicloalquilenilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. El cicloalquilenilo puede sustituirse opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), ciano, y alcoxi(C_1-C_6). Los grupos cicloalquilenilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexi:



El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo o entidad que comprende un radical no aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o espirocíclico, que está saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 4 a 11 átomos de anillo, que incluye carbono y uno o dos o tres

heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno. En una modalidad, el heterocicloalquilo incluye carbono y uno o dos heteroátomos.

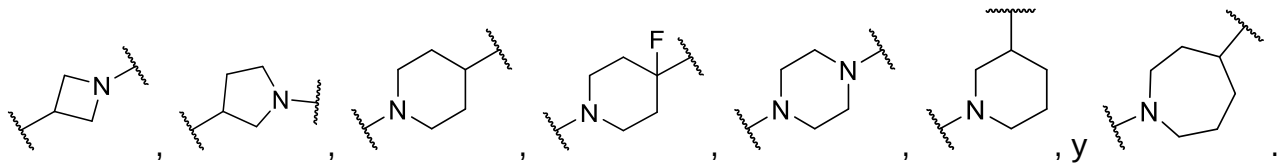
El término "heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros" como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico que tiene 4, 5 o 6 átomos de anillo, que incluye carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno. El heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros puede sustituirse opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), ciano, o alcoxi(C_1-C_6). En una modalidad, el heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros es una forma divalente de una azetidina opcionalmente sustituida. En otra modalidad, el heterocicloalquileno de 4 a 6 miembros es una forma divalente de un piperidinilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el heterocicloalquileno es una forma divalente de un piperazinilo opcionalmente sustituido. Los grupos heterocicloalquilenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a:



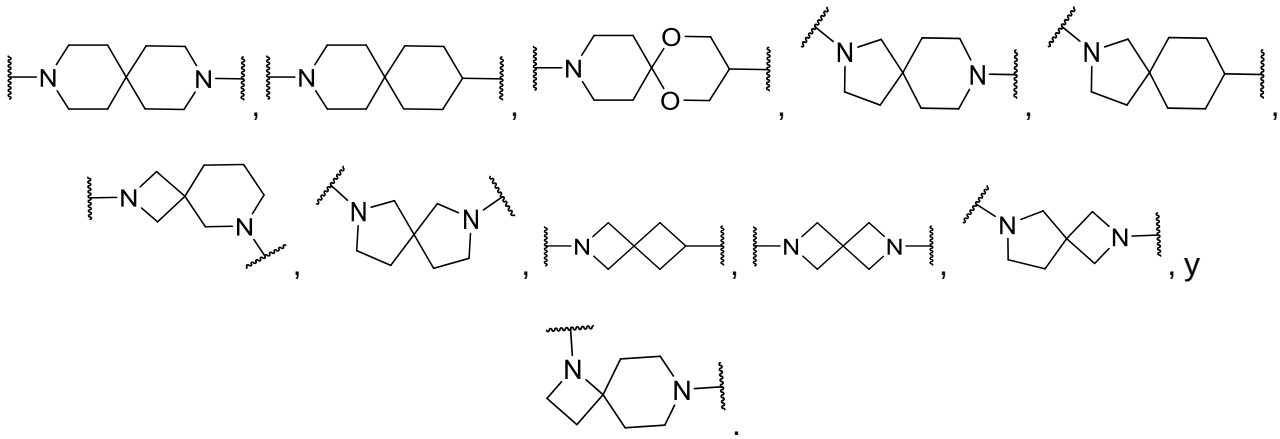
, , , , y .

El término "heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros" como se usa en la presente por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico que tiene 4, 5, 6, o 7 átomos de anillo, que incluye carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno. El heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros puede sustituirse opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o alcoxi

(C_1-C_6). En una modalidad, el heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros es una forma divalente de una azetidina opcionalmente sustituida. En otra modalidad, el heterocicloalquileno de 4 a 7 miembros es una forma divalente de un piperidinilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el heterocicloalquileno es una forma divalente de un piperazinilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el heterocicloalquileno es una forma divalente de un azepano opcionalmente sustituido. Los grupos heterocicloalquilenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a:



El término "heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros", tal como se usa en la presente por sí mismo o parte de otro grupo, se refiere a una forma divalente de un heterocicloalquilo bicíclico o espirocíclico que tiene 7, 8, 9, 10, u 11 átomos de anillo, que incluye carbono y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno. Los grupos heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros ilustrativos incluyen, pero no se limitan a:



“Arilo” se refiere a grupos monocíclicos, bicíclicos fusionados, o tricíclicos fusionados opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple con la regla de Hückel. Ejemplos de grupos “arilo” son fenilo, naftilo, indenilo, dihidroindenilo, antracenilo, fenantrenilo, y lo similar.

“Heteroarilo” representa un grupo o entidad que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente aromático, que contiene de 5 a 10 átomos de anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca compuestos arílicos heterocíclicos bicíclicos que contienen un resto de anillo arilo fusionado a un resto de anillo heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos de anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos útiles en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” de 5 miembros incluyen furanilo, tienilo,

pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, e isotiazolilo. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" de 6 miembros incluyen oxo-piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, y pirimidinilo. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" fusionados en 6,6 incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" fusionados en 6,5 incluyen benzofuranilo, benzotenilo, bencimidazolilo, benciazolilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, e indazolilo.

Como se usa en la presente, "heteroarilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico monovalente aromático, que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye al menos un átomo de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, o 3 átomos adicionales de anillo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo seleccionados de 6 miembros contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación, furanilo, tenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piriazolilo, dinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo.

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes fluoro, cloro, bromo, o yodo.

"Hidroxi" como se usa en la presente por sí mismo o como parte de un grupo se refiere al radical -OH.

El término “ciano” tal como se usa en la presente por sí mismo o como parte de un grupo se refiere al radical -CN.

Como se usa en la presente, el término “opcionalmente” significa que el (los) evento(s) descrito(s) posteriormente puede(n) ocurrir o no e incluye tanto evento(s) que ocurren como eventos que no ocurren. Por lo tanto, el uso del término “opcionalmente” incluye instancias en las que la función se presenta, y también instancias en las que la característica no se presenta. Por ejemplo, “metilo opcionalmente se sustituye con uno o más F” que incluye $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$.

En la presente descripción, un grupo tal como “A-B-C” donde B se define como “un enlace directo” equivale a “A-C”, es decir, donde A y C están directamente unidos entre sí mediante un enlace covalente.

El término “se sustituye” significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan por el(los) sustituyente(s) indicado(s), siempre que cualquier átomo que tenga tal o tales sustituyente(s) mantenga su valencia permitida cuando el experto entienda que las valencias estándar del carbono, nitrógeno y oxígeno son 4, 3 y 2 respectivamente.

“Farmacéuticamente aceptable” se relaciona con aquellos compuestos (que incluyen sales), materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término “tratamiento” se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o

eliminar la progresión de la afección, y retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afligido o diagnosticado.

El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que va a provocar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o humano que está siendo buscado, por ejemplo, por un investigador o médico clínico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para potenciar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, pueden administrarse cantidades terapéuticamente efectivas de un Compuesto de la Descripción como el producto químico crudo. Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

Los Compuestos de la Descripción pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente descripción abarca la preparación y uso de todas esas formas estereoisoméricas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas, y mezclas de estas. Los enantiómeros y diastereómeros pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica a la vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olafínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los tautómeros también se abarcan en la presente descripción.

Como se usa en la presente, el término ‘‘estereoisómeros’’ es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros, atropisómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes espectrales entre sí (diastereómeros).

El término ‘‘centro quiral’’ o ‘‘átomo de carbono asimétrico’’ se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes.

Los términos ‘‘enantiómero’’ y ‘‘enantiomérico’’ se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen espectral y por lo tanto es ópticamente activa en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen espectral gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta. Los enantiómeros pueden separarse mediante cromatografía quiral usando métodos bien conocidos en la técnica.

El término ‘‘racémico’’ o ‘‘racemato’’ se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término ‘‘configuración absoluta’’ se refiere a la disposición espacial de los átomos de una entidad molecular quiral (o grupo) y su descripción estereoquímica, p. ej., R o S.

Los términos y convenciones estereoquímicos usados en la memoria descriptiva pretenden ser consistentes con los descritos en *Pure & Appl*. *Chem 68:2193* (1996), a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término ‘‘exceso enantiomérico’’ o ‘‘ee’’ se refiere a una medida de cuánto de un enantiómero está presente en comparación con el otro. Para una mezcla de enantiómeros R y S, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como $\left|R - S\right| * 100$, donde R y S son las fracciones en mol o peso respectivas de enantiómeros en una mezcla tal que $R + S = 1$. Con conocimiento de la rotación óptica de una sustancia quiral, el porcentaje de exceso

enantiomérico se define como ($[\alpha]_{obs}/[\alpha]_{máx}$) *100, donde $[\alpha]_{obs}$ es la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros y $[\alpha]_{máx}$ es la rotación óptica del enantiómero puro. La determinación del exceso enantiomérico es posible usando una variedad de técnicas analíticas, incluidas espectroscopia de RMN, cromatografía en columna quiral o polarimetría óptica. Los compuestos de la Descripción que son racémicos pueden separarse mediante HPLC quiral, p. ej. usando una columna CHIRALPAK IE. En una modalidad, los Compuestos de la Descripción o los Intermedios de la Descripción tienen un ee de aproximadamente 70 % o más, p. ej., aproximadamente 80 % o más, aproximadamente 90 % o más, aproximadamente 91 % o más, aproximadamente 92 % o más, aproximadamente 93 % o más, aproximadamente 94 % o más, aproximadamente 95 % o más, aproximadamente 96 % o más, aproximadamente 97 % o más, aproximadamente 98 % o más, o aproximadamente 99 % o más.

Los términos ‘‘enantiomericamente puro’’ o ‘‘enantiopuro’’ se refieren a una muestra de una sustancia quiral todas cuyas moléculas (dentro de los límites de detección) tienen el mismo sentido de quiralidad.

Los términos ‘‘enantioméricamente enriquecido’’ o ‘‘enantioenriquecido’’ se refieren a una muestra de una sustancia quiral cuya relación enantiomérica es mayor que 50:50. Los compuestos enantioméricamente enriquecidos pueden ser enantioméricamente puros. Ciertos compuestos de la Descripción están enantioenriquecidos.

El término ‘‘exceso diastereomérico’’ o ‘‘de’’ se refiere a una medida de cuánto de un diastereómero está presente en comparación con otro, y se define por analogía al exceso enantiomérico. La determinación del exceso diastereomérico es posible usando una variedad de técnicas analíticas, incluidas espectroscopia de RMN y cromatografía en columna.

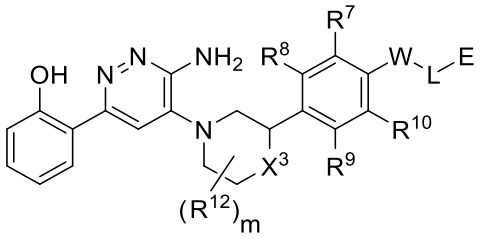
El término ‘‘diastereoenriquecido’’ se refiere a una muestra de una sustancia quiral cuya relación diastereomérica es mayor que 50:50. Los compuestos enriquecidos diastereoenriquecidos pueden ser diastereoméricamente puros. Ciertos compuestos de la Descripción son diastereoenriquecidos.

El término ‘‘aproximadamente’’, como se usa en la presente, incluye el número mencionado ± 10 %. Por lo tanto, ‘‘aproximadamente 10’’ significa 9 a 11.

IV. Modalidades particulares

La presente descripción también proporciona las siguientes modalidades particulares.

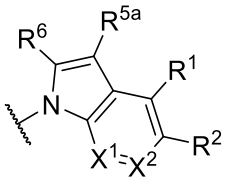
Modalidad 1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

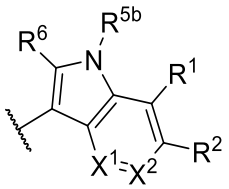
en donde:

E es:



E-1

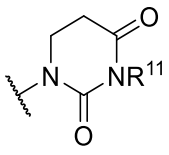
o



E-2

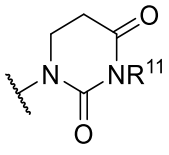
;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

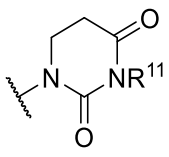
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

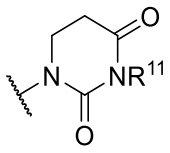
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es -G^1-G^2-G^3-G^4-, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

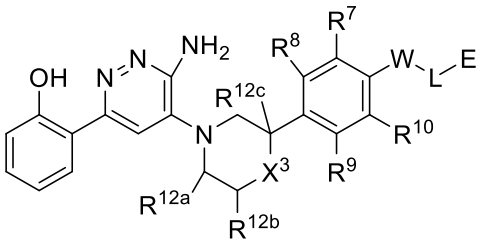
R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6); y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

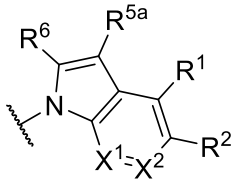
Modalidad 2. Un compuesto de la Fórmula (IA), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(IA),

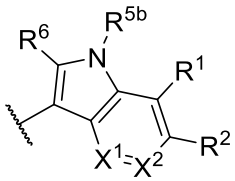
en donde:

E es:



E-1

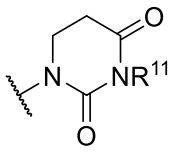
o



E-2

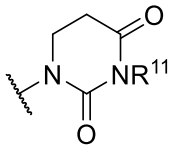
;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

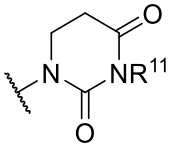
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

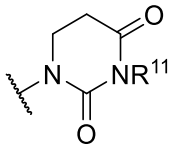
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

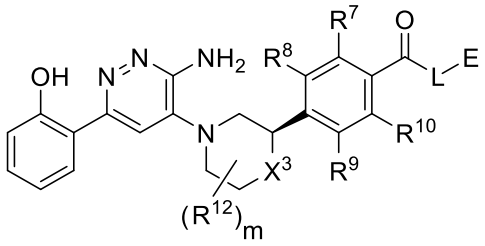
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

R^{12a} y R12b tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C5-C7) opcionalmente sustituido; y

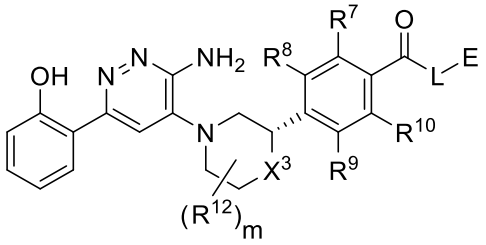
R^{12c} es hidrógeno o halógeno.

Modalidad 3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 que tiene la Fórmula (II):



(II).

Modalidad 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 que tiene la Fórmula (III):



(III).

Modalidad 5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde X^3 es -($CR^{13a}R^{13b}$)-.

Modalidad 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{13a} y R^{13b} son hidrógeno.

Modalidad 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{13a} y R^{13b} son fluoro.

Modalidad 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{13a} es metilo o metoxi; y R^{13b} es hidrógeno.

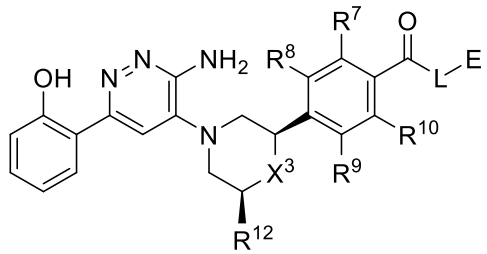
Modalidad 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde X^3 es -O-.

Modalidad 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1 o 3-9, en donde m es 0.

Modalidad 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1 o 3-9, en donde m es 2.

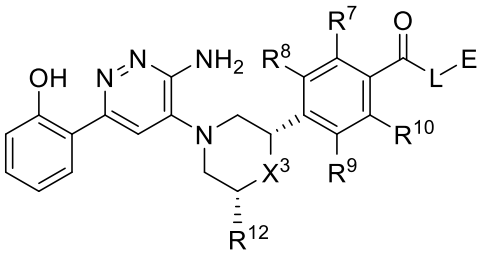
Modalidad 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1 o 3-9, en donde m es 1.

Modalidad 13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 12 que tiene la Fórmula (IV):



(IV).

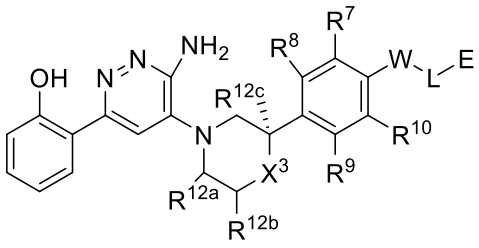
Modalidad 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 12 que tiene la Fórmula (V):



(V).

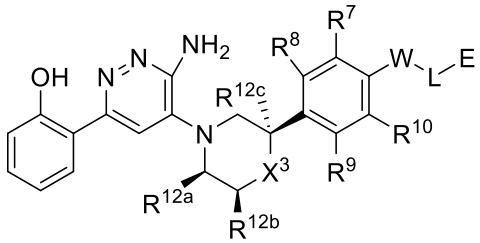
Modalidad 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 12-14, en donde cada R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

Modalidad 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (VIII):



(VIII).

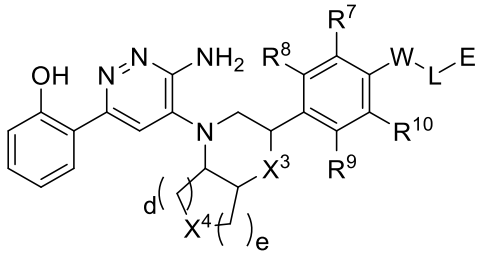
Modalidad 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 2 o 16, que tiene la Fórmula (IX):



(IX).

Modalidad 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 2 o 16-17, en donde R^{12a} es hidrógeno y R^{12b} es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

Modalidad 19. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (X):



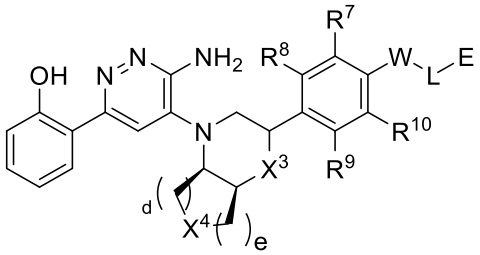
(X)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad 20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (XI):



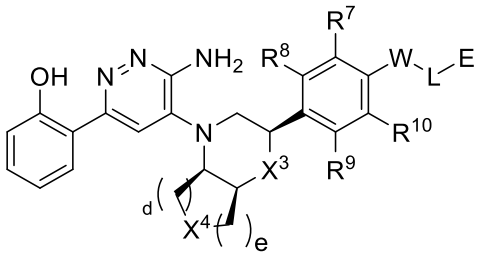
(XI)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (XII):



(XII)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-21, en donde E es E-1.

Modalidad 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es hidrógeno.

Modalidad 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o ciano.

Modalidad 25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 24, en donde R^{5a} es metilo, etilo, isopropilo, o -CF_3.

Modalidad 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Modalidad 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 26, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Modalidad 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es ciano.

Modalidad 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-21, en donde E es E-2.

Modalidad 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 32, en donde R^{5b} es hidrógeno.

Modalidad 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 32, en donde R^{5b} es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 34, en donde R^{5b} es metilo.

Modalidad 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 32, en donde R^{5b} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Modalidad 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 36, en donde R^{5b} es ciclopropilo o ciclobutilo.

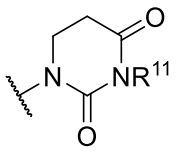
Modalidad 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde R^6 es hidrógeno.

Modalidad 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde cada R^6 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 40. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde R^6 es ciano.

Modalidad 41. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-40, en donde:

R^1 es:



; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

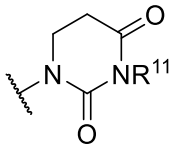
Modalidad 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 41, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 42, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Modalidad 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 41-43, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad 45. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-40, en donde:

R^2 es:



; y

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

Modalidad 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 45, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 45, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Modalidad 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 45-47, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde X^1 es CR^3.

Modalidad 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 49, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 49, en donde R^3 es halógeno.

Modalidad 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 51, en donde R^3 es fluoro.

Modalidad 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 49, en donde R^3 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 53, en donde R^3 es metilo.

Modalidad 55. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde X^1 es N.

Modalidad 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-55, en donde X^2 es CR^4.

Modalidad 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 56, en donde R^4 es hidrógeno.

Modalidad 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 56, en donde R^4 es halógeno.

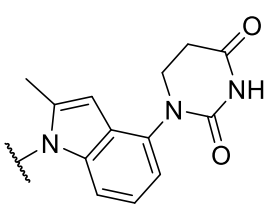
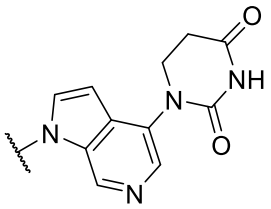
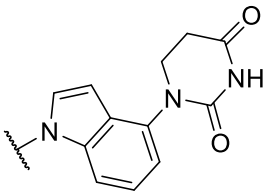
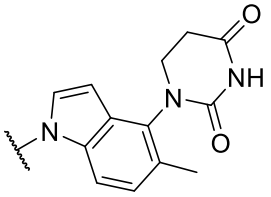
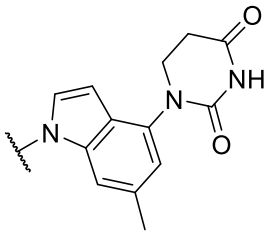
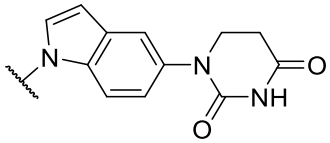
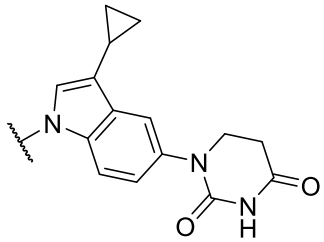
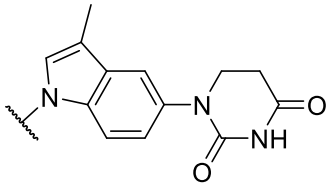
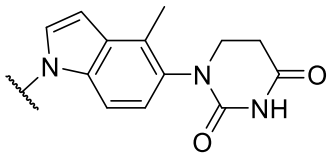
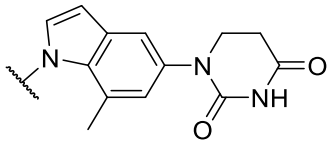
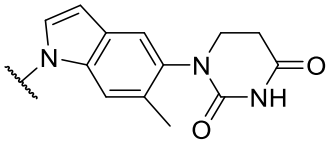
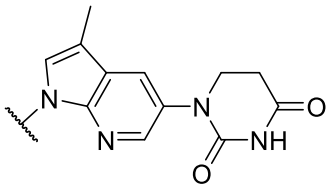
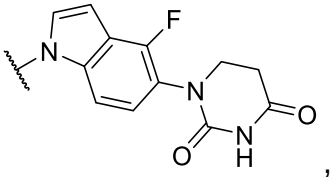
Modalidad 59. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 58, en donde R^4 es fluoro.

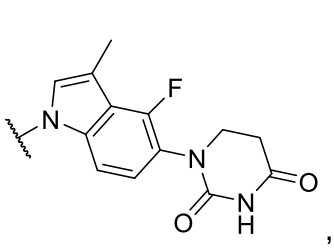
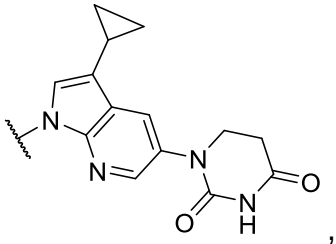
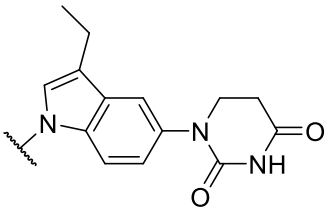
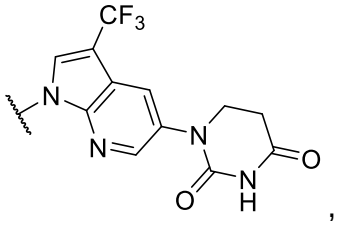
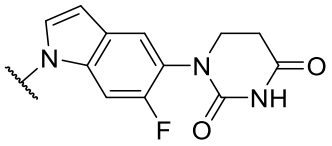
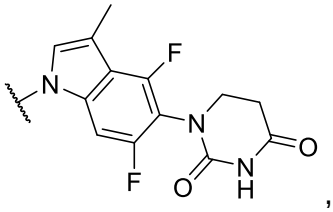
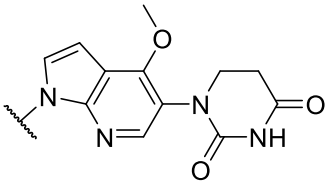
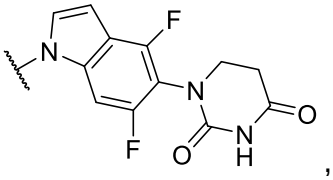
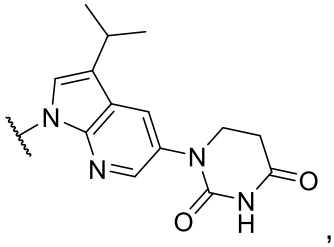
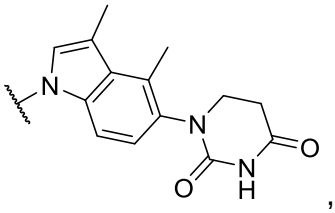
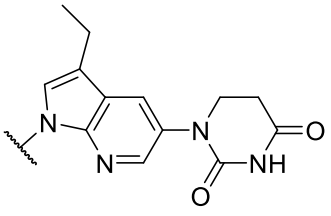
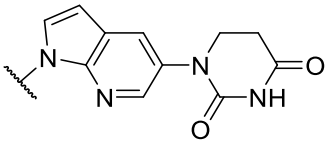
Modalidad 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 56, en donde R^4 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 60, en donde R^4 es metilo.

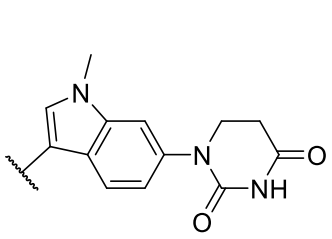
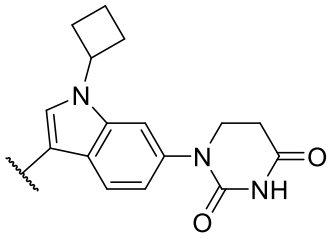
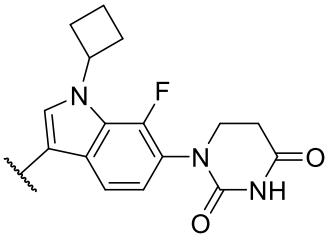
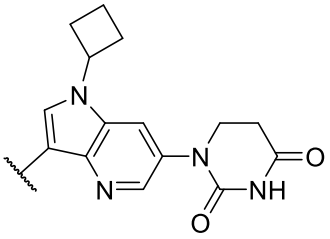
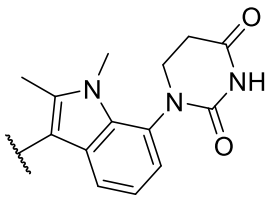
Modalidad 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-55, en donde X^2 es N.

Modalidad 63. El compuesto de la Modalidad 22, en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

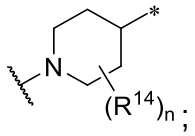
Modalidad 64. El compuesto de la Modalidad 32, en donde E-2 es:


,

,

,

, o

.

Modalidad 65. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 65, en donde:

G^1 es:


;

cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

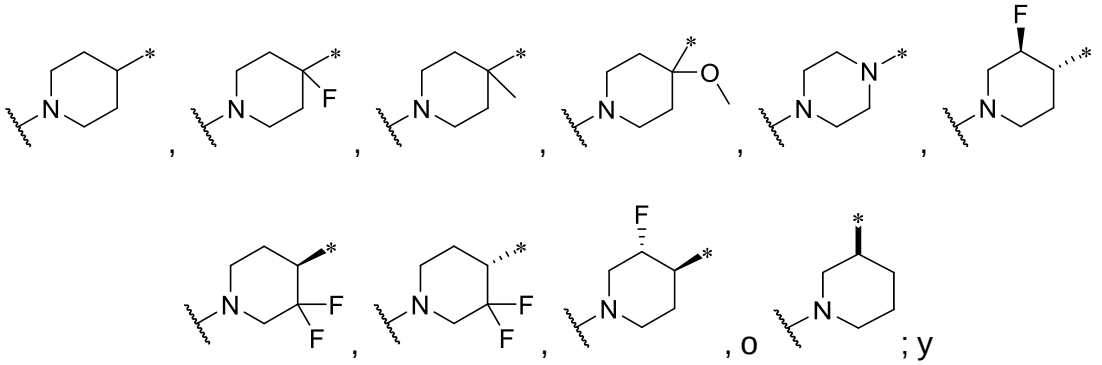
n es 0, 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 66, en donde n es 0.

Modalidad 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 66, en donde R^{14} es fluoro, metilo, o metoxi; y n es 1, o 2.

Modalidad 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 65, en donde G^1 es:

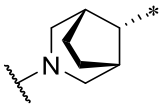


el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde G^1 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 71. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 71, en donde G^1 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad 73. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-72, en donde G^2 es un enlace directo.

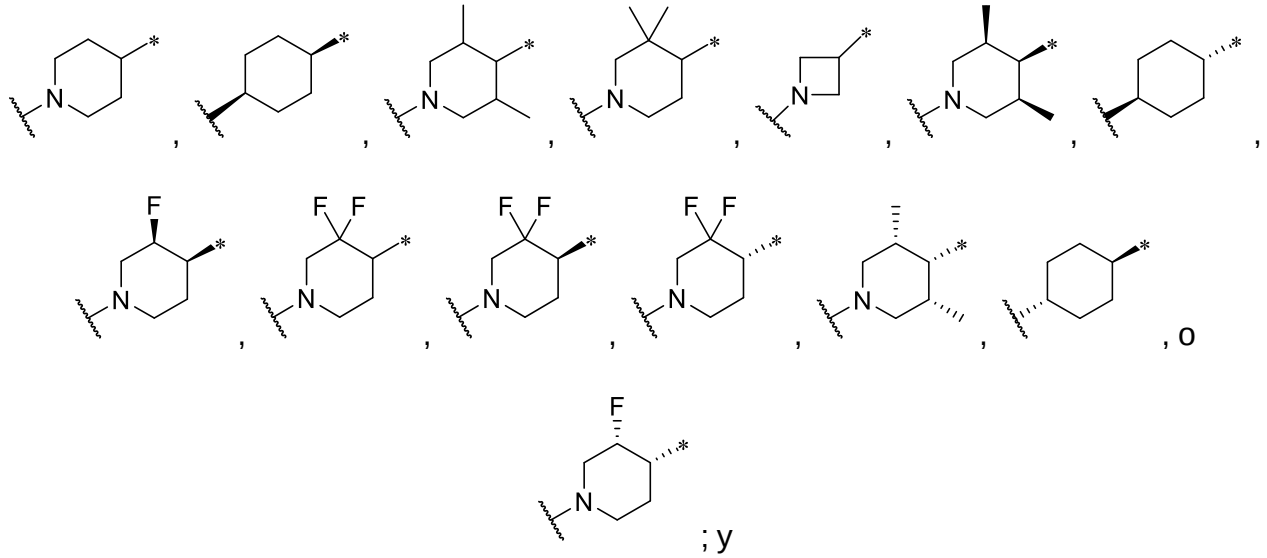
Modalidad 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-72, en donde cada G^2 es alquilenilo (C_1-C_6).

Modalidad 75. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 74, en donde G^2 es -CH_2- o –$CH(CH_3)$-.

Modalidad 76. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1-68, en donde G^2 es –C(=O)-.

Modalidad 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1 o 3-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 77, en donde G^3 es:

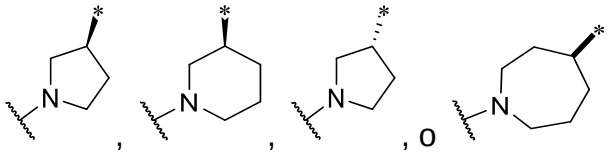


; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad 79. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 2-9 o 18-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 79, en donde G^3 es:

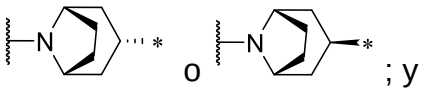


el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo

de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

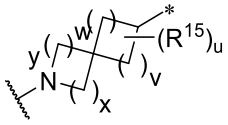
Modalidad 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 81, en donde G^3 es:


; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 81, en donde:

G^3 es:


;

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

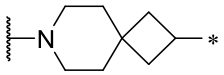
u es 0, 1, 2, o 3;

v, w, x, y t son independientemente 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 83, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Modalidad 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 84, en donde G^3 es:


; y

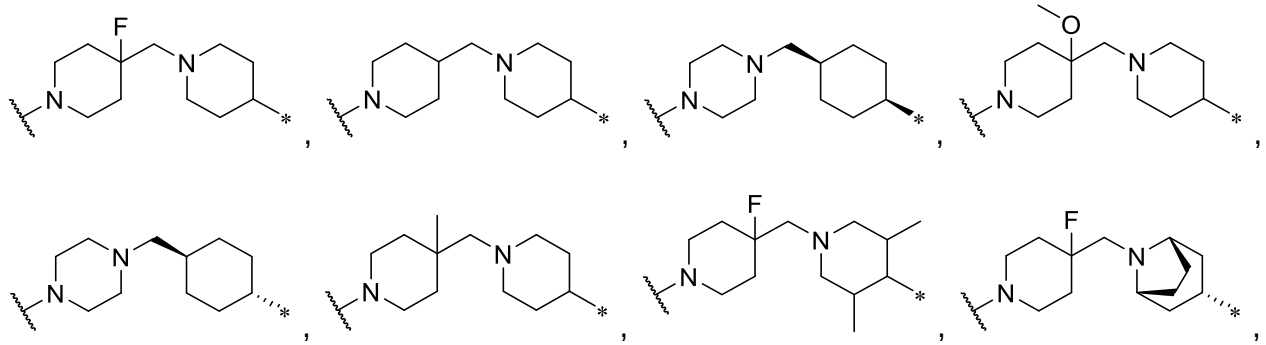
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

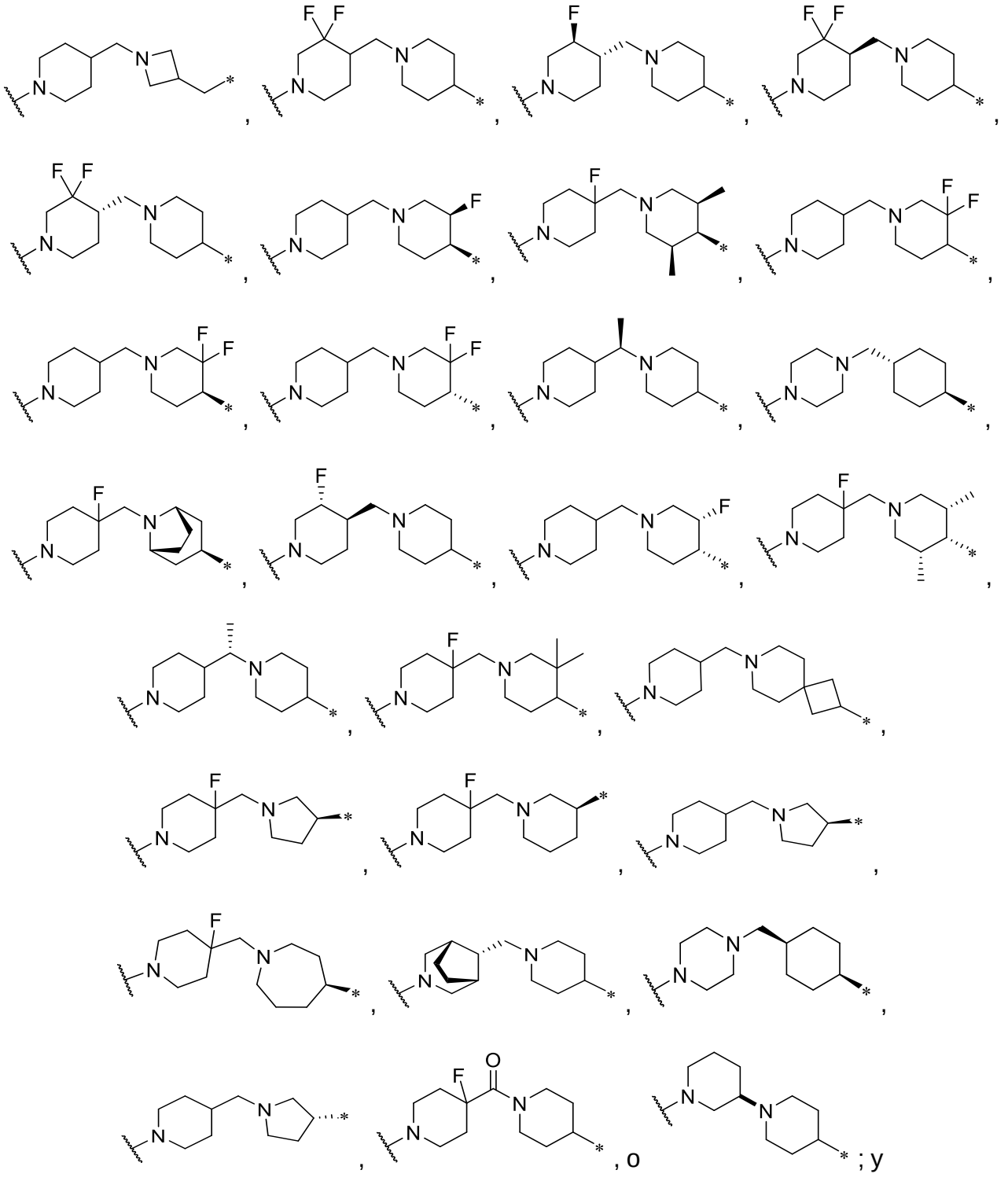
Modalidad 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-76, en donde G^3 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-86, en donde cada G^4 es alquilenilo (C_1-C_6).

Modalidad 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con uno cualquiera de las Modalidades 1-86, en donde G^4 es un enlace directo.

Modalidad 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde L es:





el enlace marcado con un “*” se une a E.

Modalidad 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-89, en donde R^7 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 90, en donde R^7 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 91, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Modalidad 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 90-92, en donde R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 94. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-89, en donde R^8 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad 95. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 94, en donde R^8 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad 96. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 95, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Modalidad 97. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 94-96, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 98. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-89, en donde R^9 es halógeno, alquilo

(C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad 99. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 98, en donde R^9 es halógeno.

Modalidad 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 99, en donde R^9 es fluoro.

Modalidad 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 98-100, en donde R^7, R^8, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 102. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-89, en donde R^{10} es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

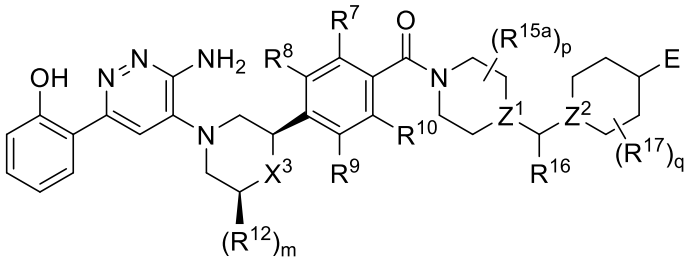
Modalidad 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 102, en donde R^{10} es halógeno.

Modalidad 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 103, en donde R^{10} es fluoro.

Modalidad 105. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 102-104, en donde R^7, R^8, y R^9 son hidrógeno.

Modalidad 106. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-89, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 107. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1, 5-9, 63, o 64, que tiene la Fórmula (VI):



(VI),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

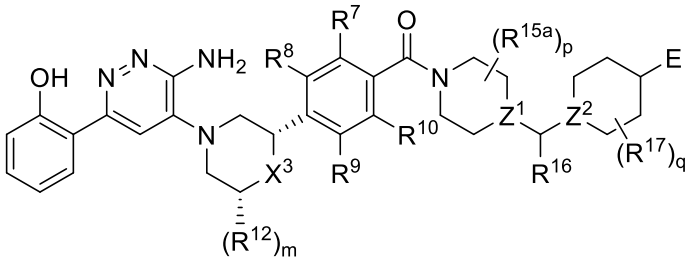
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Modalidad 108. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1, 5-9, 63, o 64, que tiene la Fórmula (VII):



(VII),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

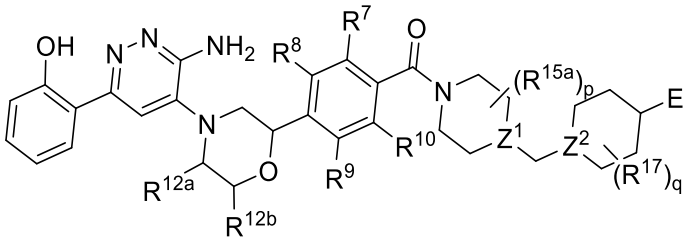
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Modalidad 109. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (XIII):



(XIII),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

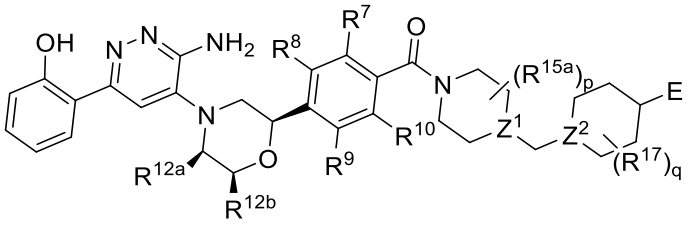
R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

q es 0, 1, o 2.

Modalidad 110. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 que tiene la Fórmula (XIV):



(XIV),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

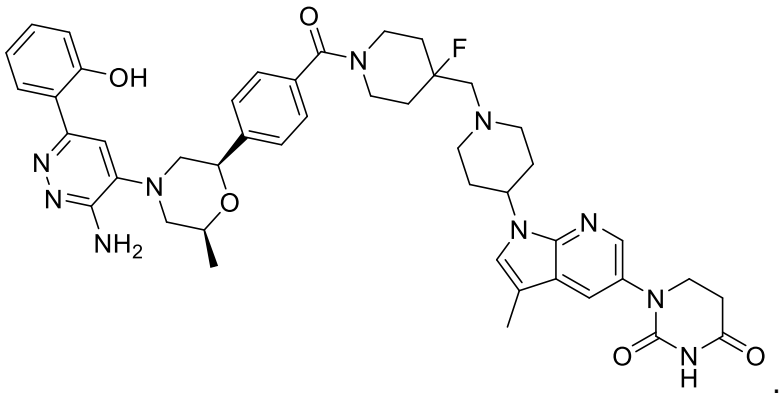
q es 0, 1, o 2.

Modalidad 111. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este.

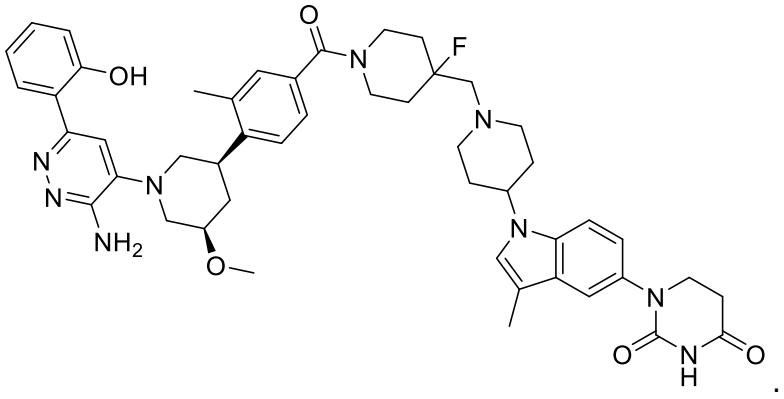
Modalidad 112. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 2 y/o Lista 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este.

Modalidad 113. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 2 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 4, o una sal farmacéuticamente aceptables de este, o un estereoisómero de este.

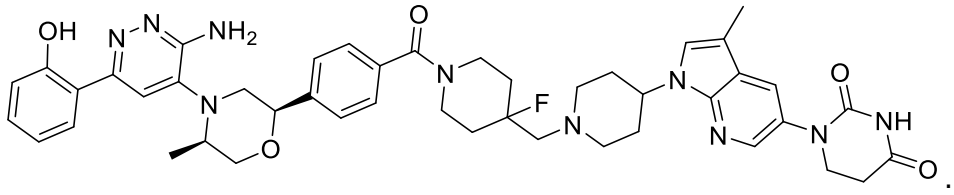
Modalidad 114. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 111, en donde el compuesto es:



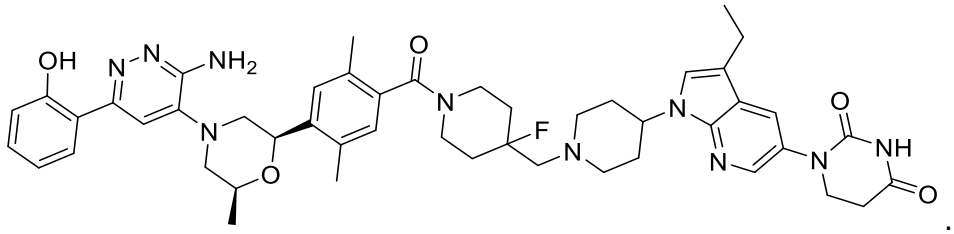
Modalidad 115. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 111, en donde el compuesto es:



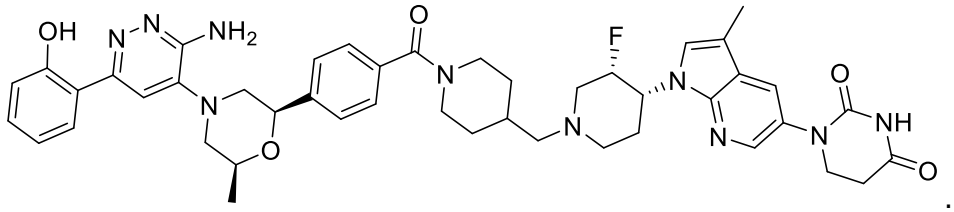
Modalidad 116. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



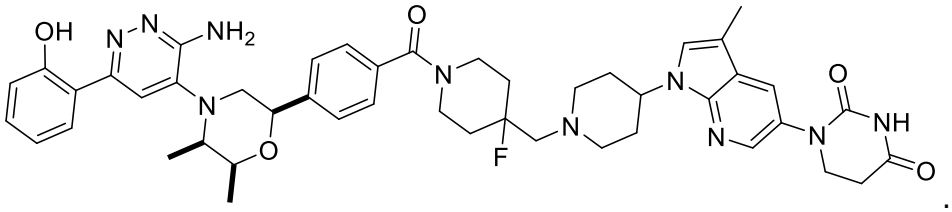
Modalidad 117. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



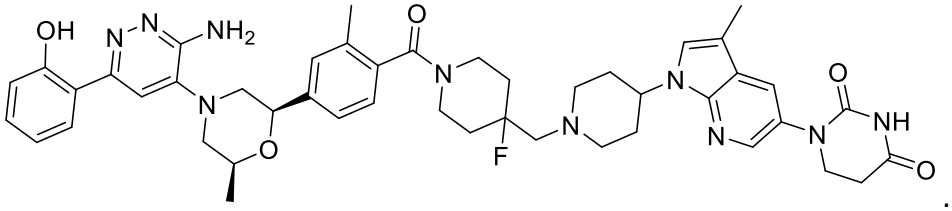
Modalidad 118. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



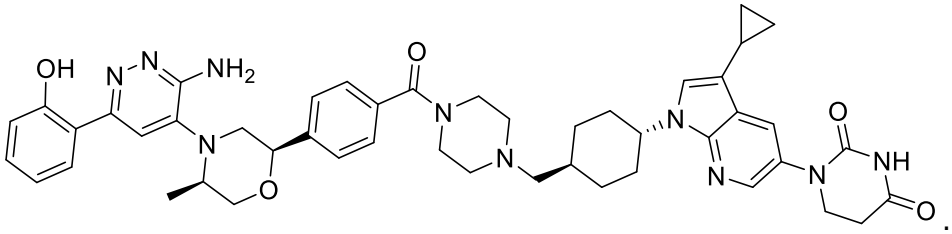
Modalidad 119. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



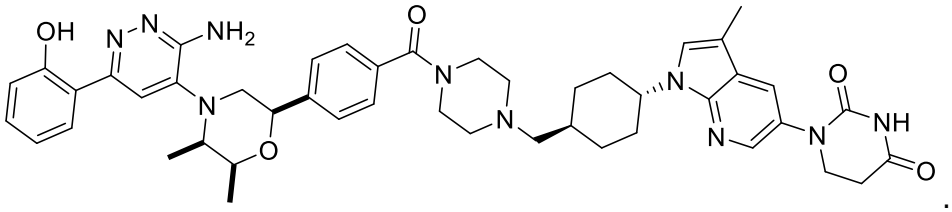
Modalidad 120. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



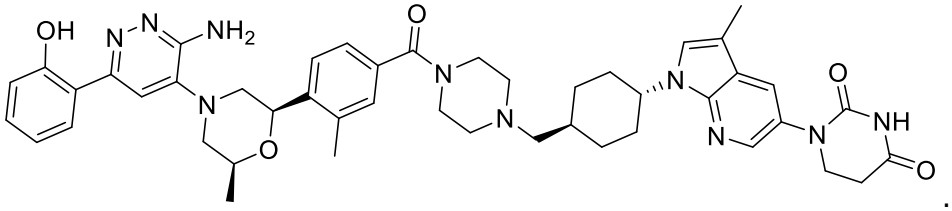
Modalidad 121. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



Modalidad 122. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



Modalidad 123. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 113, en donde el compuesto es:



Modalidad 124. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 125. Un método para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124.

Modalidad 126. Un método para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124.

Modalidad 127. Un método para tratar el cáncer en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124.

Modalidad 128. El método de la Modalidad 127, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad 129. El método de la Modalidad 127, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 130. El método de una cualquiera de las Modalidades 127-129, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 131. El método de una cualquiera de las Modalidades 127-129, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Modalidad 132. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 133. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 134. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124 para usar en el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad 135. El compuesto para uso de la Modalidad 134, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad 136. El compuesto para uso de la Modalidad 134, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 137. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades 134-136, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 138. El compuesto para el uso de una cualquiera de las Modalidades 134-136, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Modalidad 139. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 140. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124, en la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 141. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-123, o la composición de la Modalidad 124, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad 142. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso de la Modalidad 141, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

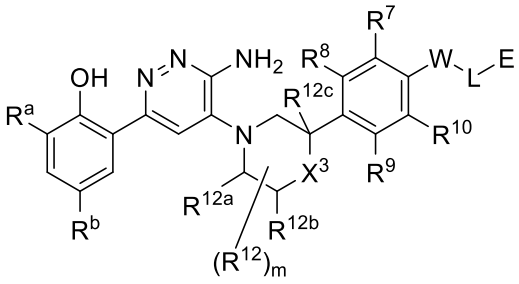
Modalidad 143. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso de la Modalidad 141, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 144. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades 141-143, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 145. El compuesto para el uso de una cualquiera de las Modalidades 141-143, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

La presente descripción también proporciona las siguientes modalidades particulares.

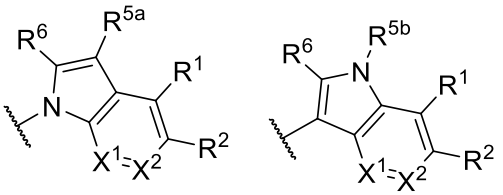
Modalidad A 1. Un compuesto que tiene la Fórmula (A), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(A),

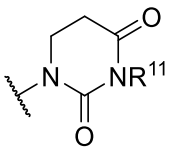
en donde:

E es:



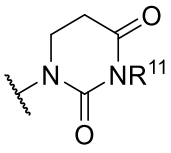
E-1 o E-2 ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

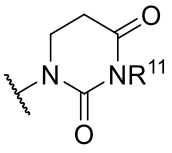
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

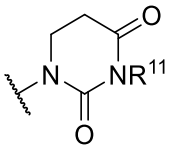
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

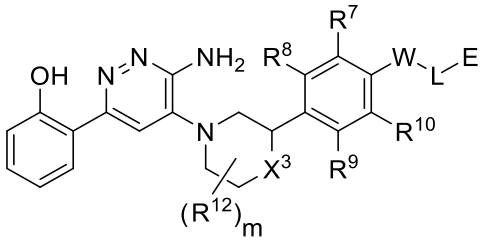
R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido;

R^{12c} es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o halógeno; y

R^b es hidrógeno o halógeno.

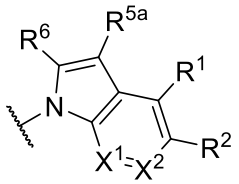
Modalidad A 2. Un compuesto que tiene la Fórmula (I), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



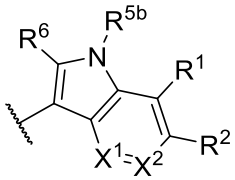
(I),

en donde:

E es:

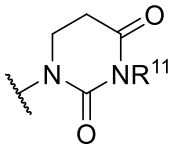


E-1 o



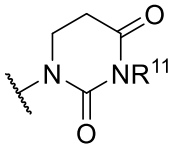
E-2 ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

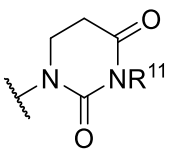
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

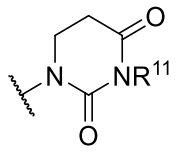
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es -G^1-G^2-G^3-G^4-, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

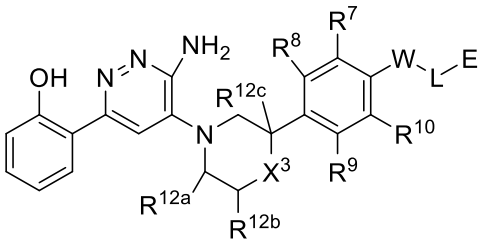
R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6); y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

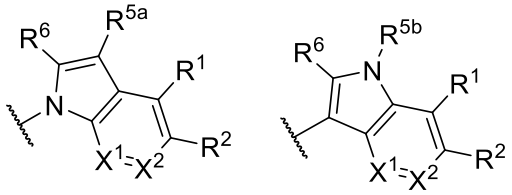
Modalidad A 3. Un compuesto que tiene la Fórmula (IA), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(IA),

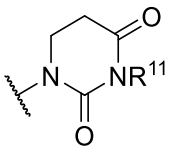
en donde:

E es:



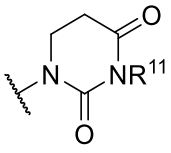
E-1 o E-2 ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

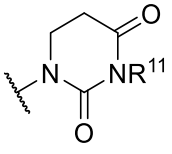
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

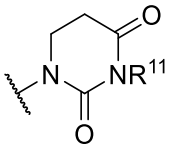
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

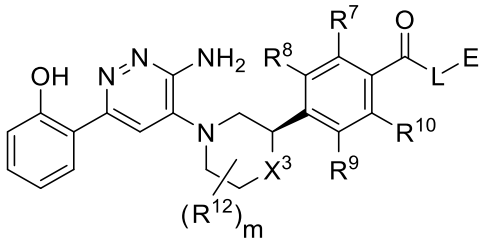
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido; y

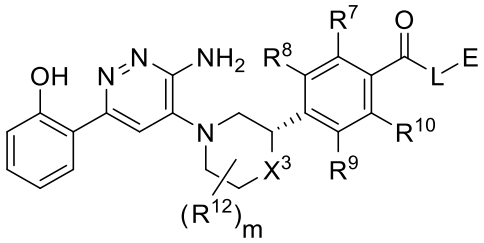
R^{12c} es hidrógeno o halógeno.

Modalidad A 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con las Modalidades A 1 o 2 que tiene la Fórmula (II):



(II).

Modalidad A 5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con las Modalidades A 1 o 2 que tiene la Fórmula (III):



(III).

Modalidad A 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^3 es -($CR^{13a}R^{13b}$)-.

Modalidad A 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 6, en donde R^{13a} y R^{13b} son hidrógeno.

Modalidad A 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 6, en donde R^{13a} y R^{13b} son fluoro.

Modalidad A 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 6, en donde R^{13a} es metilo o metoxi; y R^{13b} es hidrógeno.

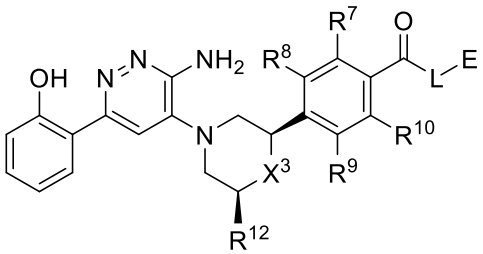
Modalidad A 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^3 es -O-.

Modalidad A 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 2, o 4-10, en donde m es 0.

Modalidad A 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 2, o 4-10, en donde m es 2.

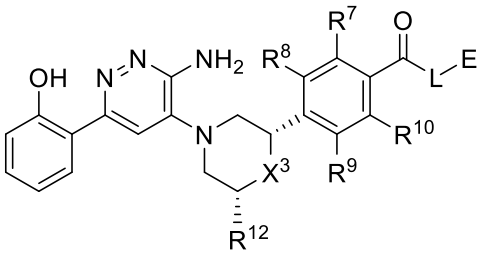
Modalidad A 13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 2, o 4-10, en donde m es 1.

Modalidad A 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 2, que tiene la Fórmula (IV):



(IV).

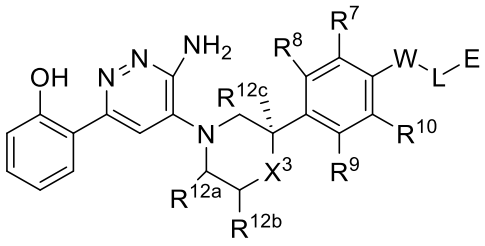
Modalidad A 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 2, que tiene la Fórmula (V):



(V).

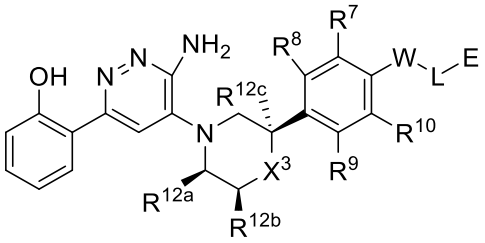
Modalidad A 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 13-15, en donde cada R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

Modalidad A 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 3, que tiene la Fórmula (VIII):



(VIII).

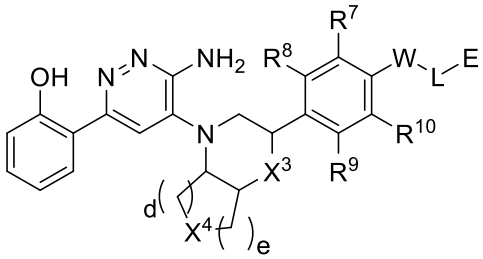
Modalidad A 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 3 o 17, que tiene la Fórmula (IX):



(IX).

Modalidad A 19. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 3, 17, o 18, en donde R^{12a} es hidrógeno y R^{12b} es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

Modalidad A 20. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 3 que tiene la Fórmula (X):



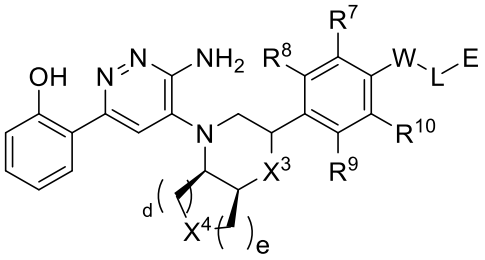
(X)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad A 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 3, que tiene la Fórmula (XI):



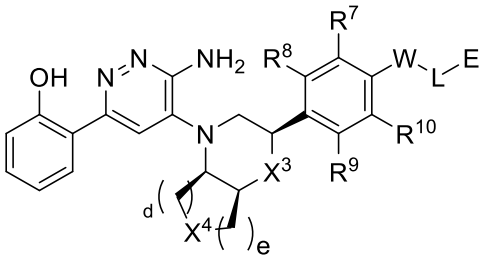
(XI)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad A 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 3, que tiene la Fórmula (XII):



(XII)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Modalidad A 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-22, en donde E es E-1.

Modalidad A 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es hidrógeno.

Modalidad A 25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o ciano.

Modalidad A 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 25, en donde R^{5a} es metilo, etilo, isopropilo, o -CF_3.

Modalidad A 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Modalidad A 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 27, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Modalidad A 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es ciano.

Modalidad A 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 23, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-22, en donde E es E-2.

Modalidad A 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 33, en donde R^{5b} es hidrógeno.

Modalidad A 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 33, en donde R^{5b} es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 35, en donde R^{5b} es metilo.

Modalidad A 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 33, en donde R^{5b} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Modalidad A 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 37, en donde R^{5b} es ciclopropilo o ciclobutilo.

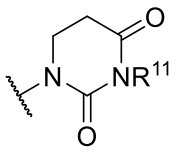
Modalidad A 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-38, en donde R^6 es hidrógeno.

Modalidad A 40. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-38, en donde cada R^6 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 41. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-38, en donde R^6 es ciano.

Modalidad A 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-41, en donde:

R^1 es:



; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

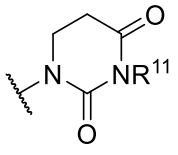
Modalidad A 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 42, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 43, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Modalidad A 45. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 42-44, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad A 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-41, en donde:

R^2 es:



; y

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

Modalidad A 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 46, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 46, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Modalidad A 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 46-48, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad A 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-49, en donde X^1 es CR^3.

Modalidad A 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 50, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad A 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 50, en donde R^3 es halógeno.

Modalidad A 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 52, en donde R^3 es fluoro.

Modalidad A 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 50, en donde R^3 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 55. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 54, en donde R^3 es metilo.

Modalidad A 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-49, en donde X^1 es N.

Modalidad A 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-56, en donde X^2 es CR^4.

Modalidad A 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 57, en donde R^4 es hidrógeno.

Modalidad A 59. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 57, en donde R^4 es halógeno.

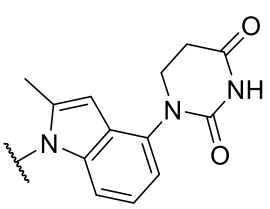
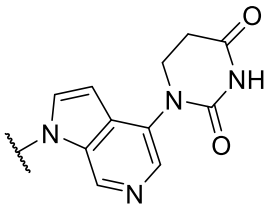
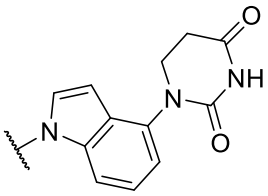
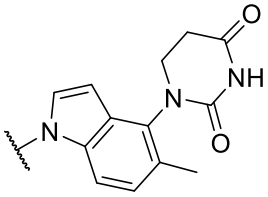
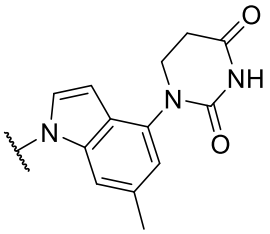
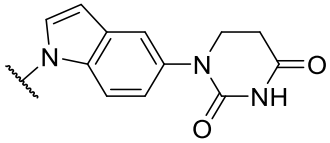
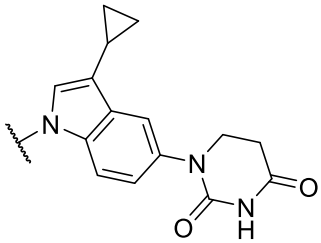
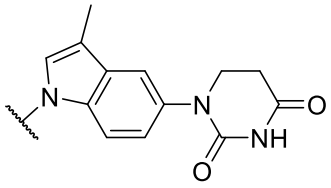
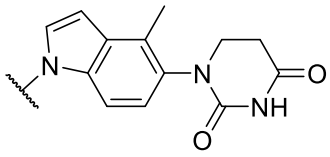
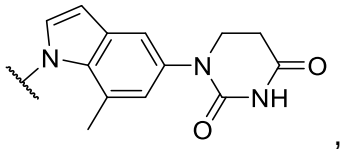
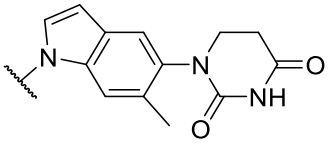
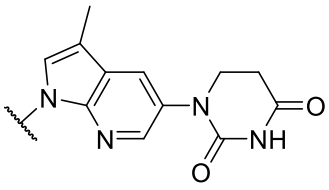
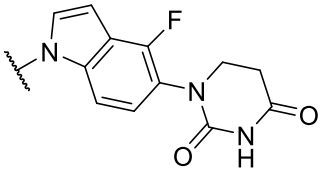
Modalidad A 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, en donde R^4 es fluoro.

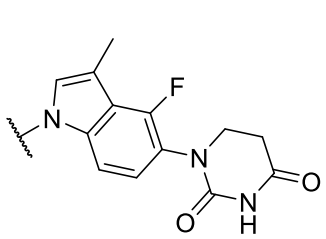
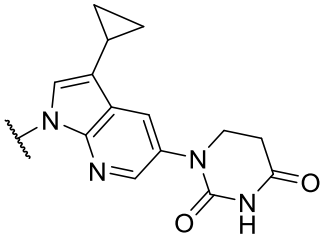
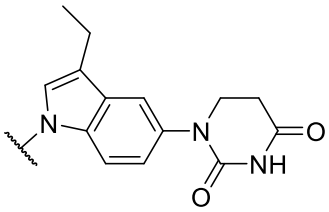
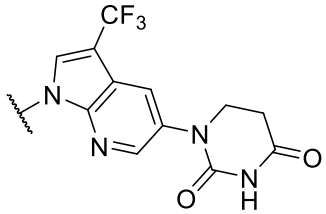
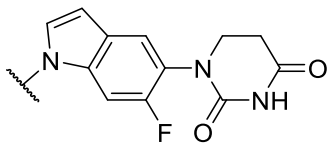
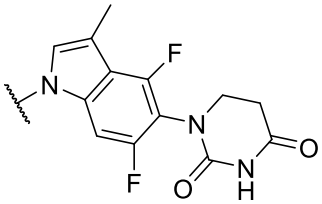
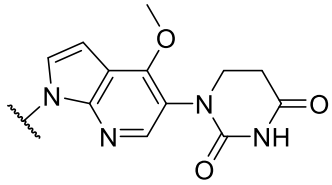
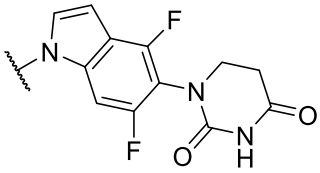
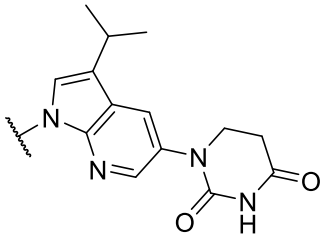
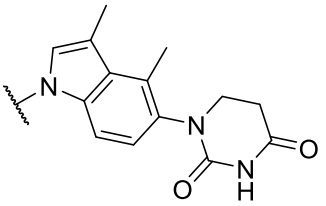
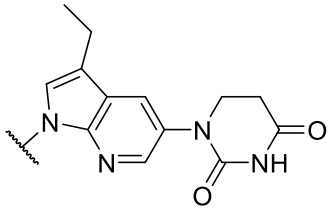
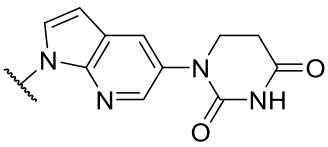
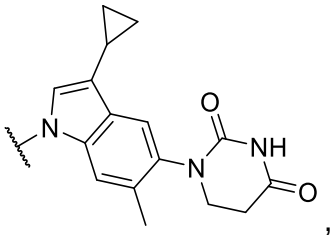
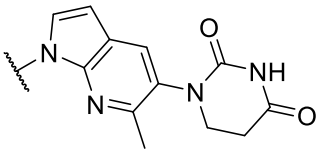
Modalidad A 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 57, en donde R^4 es alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 61, en donde R^4 es metilo.

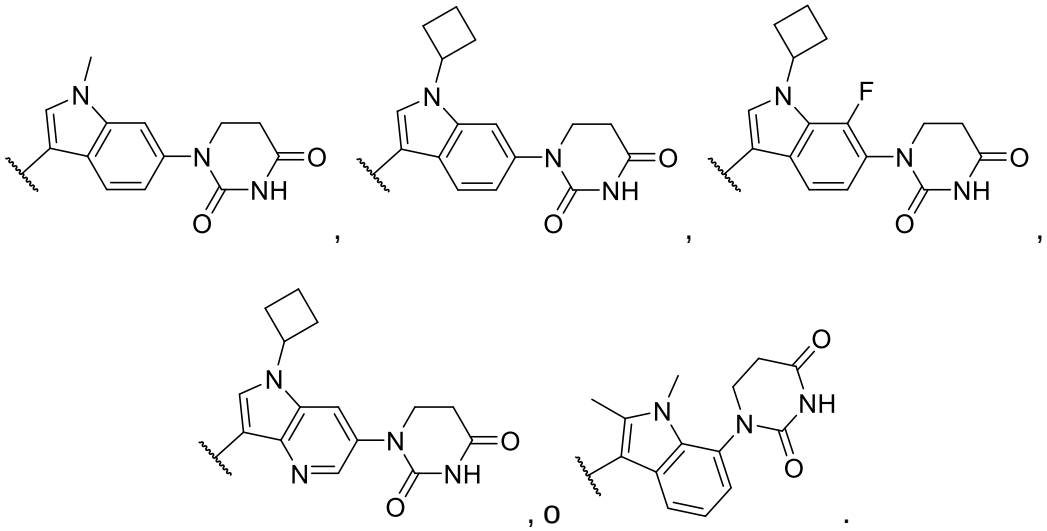
Modalidad A 63. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-56, en donde X^2 es N.

Modalidad A 64. El compuesto de la Modalidad A 23, en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

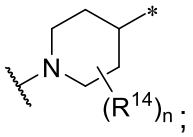
Modalidad A 65. El compuesto de la Modalidad A 33, en donde E-2 es:



Modalidad A 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-65, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 66, en donde:

G^1 es:



cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

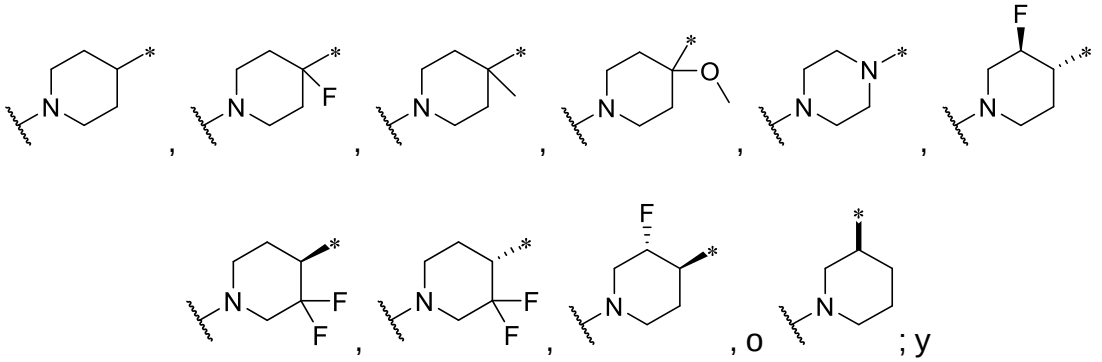
n es 0, 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad A 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 67, en donde n es 0.

Modalidad A 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 67, en donde R^{14} es fluoro, metilo, o metoxi; y n es 1, o 2.

Modalidad A 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 66, en donde G^1 es:

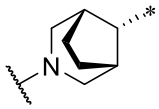


el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad A 71. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-65, en donde G^1 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-65, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 73. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con el Modalidad A 72, en donde G^1 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad A 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-73, en donde G^2 es un enlace directo.

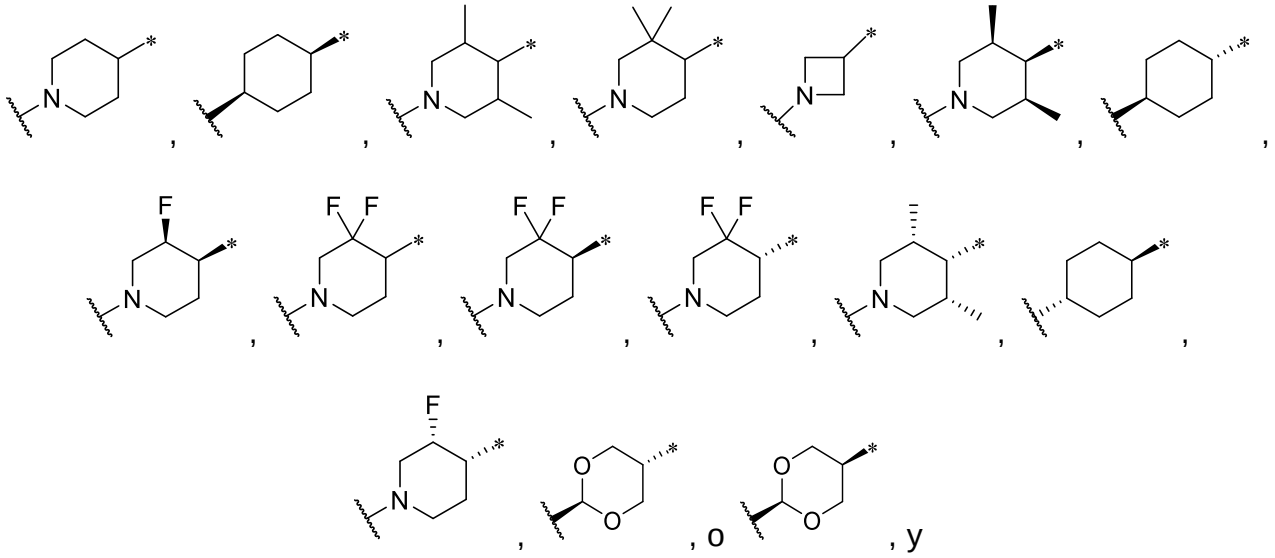
Modalidad A 75. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-73, en donde cada G^2 es alquilenilo (C_1-C_6).

Modalidad A 76. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 75, en donde G^2 es -CH_2- o –$CH(CH_3)$-.

Modalidad A 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1-73, en donde G^2 es –C(=O)-.

Modalidad A 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-73, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

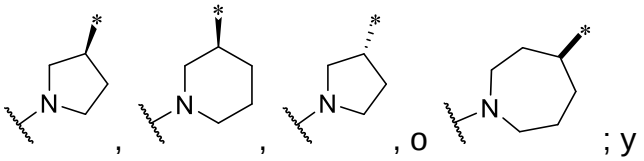
Modalidad A 79. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 78, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-77, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con el Modalidad A 80, en donde G^3 es:

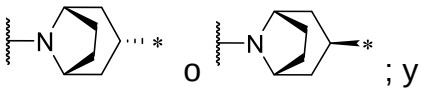


el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-77, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo

de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 82, en donde G^3 es:

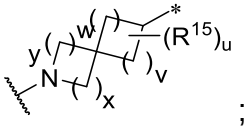


; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 82, en donde:

G^3 es:



;

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

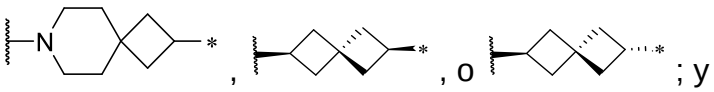
u es 0, 1, 2, o 3;

v, w, x, y t son independientemente 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 84, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Modalidad A 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 85, en donde G^3 es:



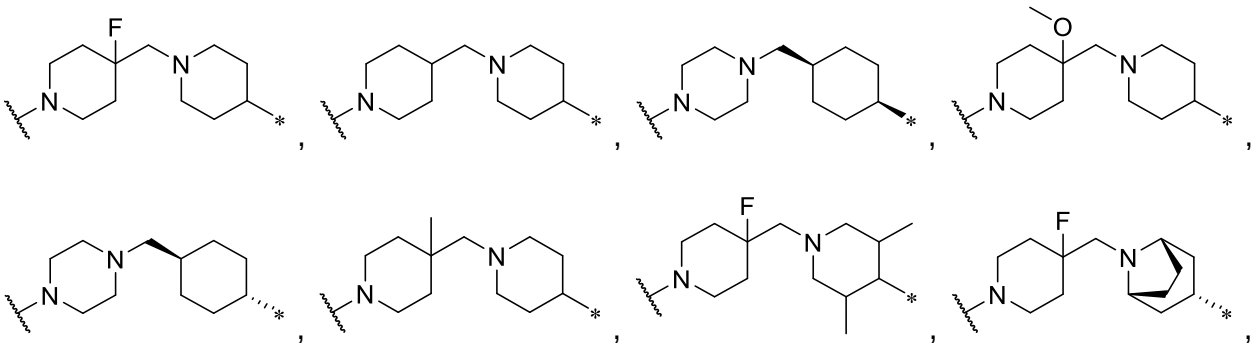
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

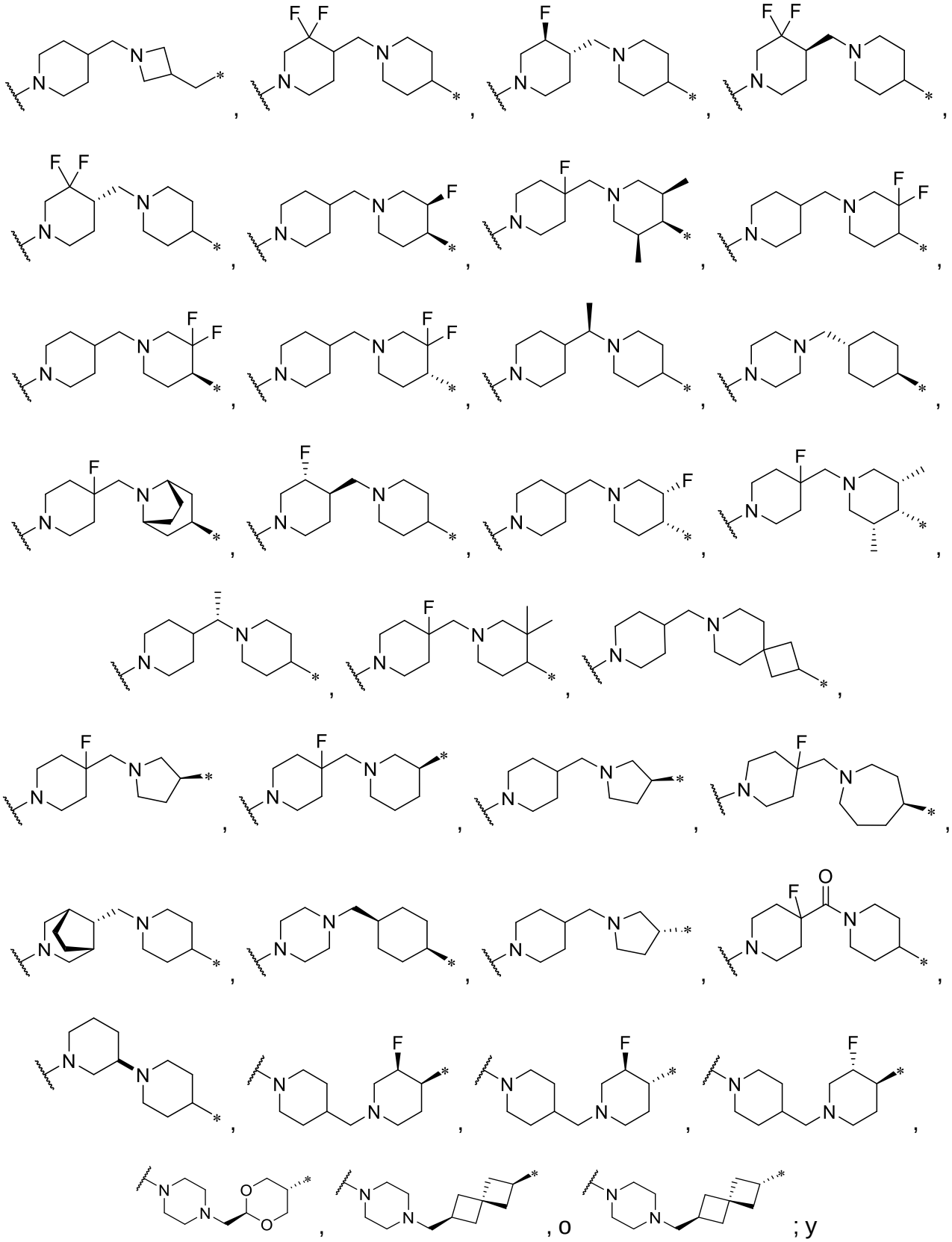
Modalidad A 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-77, en donde G^3 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Modalidad A 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-87, en donde cada G^4 es alquilenilo (C_1-C_6).

Modalidad A 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-87, en donde G^4 es un enlace directo.

Modalidad A 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades A 1-65, en donde L es:





; y

el enlace marcado con un "*" se une a E.

Modalidad A 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-90, en donde R^7 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad A 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 91, en donde R^7 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 92, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Modalidad A 94. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 91-93, en donde R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 95. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-90, en donde R^8 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad A 96. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 95, en donde R^8 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Modalidad A 97. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 96, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Modalidad A 98. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 95-97, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 99. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-90, en donde R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad A 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 99, en donde R^9 es halógeno.

Modalidad A 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 100, en donde R^9 es fluoro.

Modalidad A 102. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 99-101, en donde R^7, R^8, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-90, en donde R^{10} es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos.

Modalidad A 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 103, en donde R^{10} es halógeno.

Modalidad A 105. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 104, en donde R^{10} es fluoro.

Modalidad A 106. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 103-105, en donde R^7, R^8, y R^9 son hidrógeno.

Modalidad A 107. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

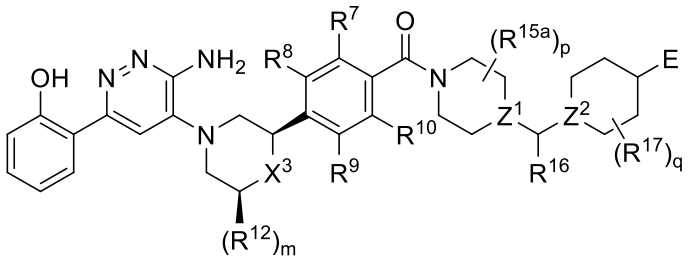
Modalidad A 108. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 6-13 o 23-107, en donde R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres halógenos; y m es 0.

Modalidad A 109. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera Modalidades A 1, 6-13 o 23-107, en donde R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido; y m es 0.

Modalidad A 110. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 6-13, o 23-109, en donde R^a es fluoro y R^b es hidrógeno.

Modalidad A 111. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 6-13, o 23-110, en donde R^a es hidrógeno y R^b es fluoro.

Modalidad A 112. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 2, 6-10, 64, o 65, que tiene la Fórmula (VI):



(VI),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

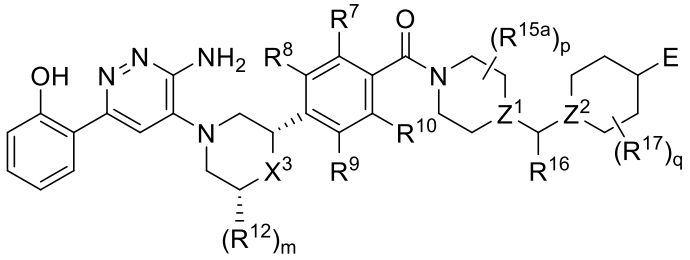
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Modalidad A 113. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 2, 6-10, 64, o 65, que tiene la Fórmula (VII):



(VII),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

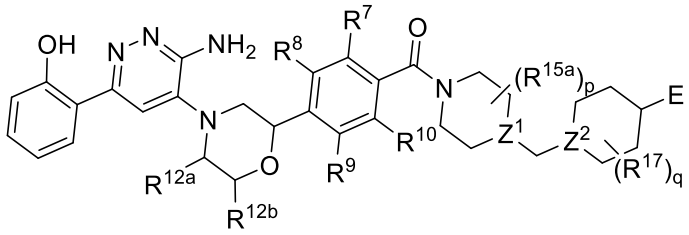
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Modalidad A 114. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las Modalidades A 3, 64 o 65 que tienen la Fórmula (XIII):



(XIII),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

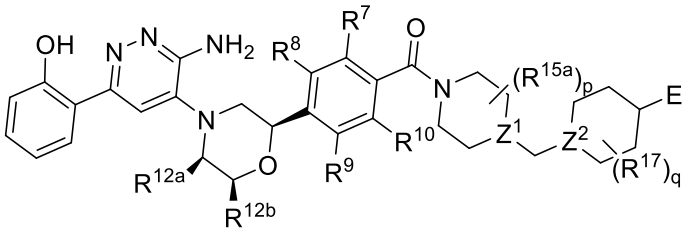
R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

q es 0, 1, o 2.

Modalidad A 115. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 3, 64, o 65, que tiene la Fórmula (XIV):



(XIV),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

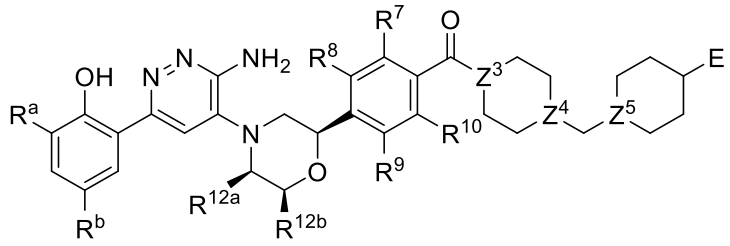
R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

q es 0, 1, o 2.

Modalidad A 116. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1, 64, o 65, que tiene la Fórmula (XV):



(XV)

en donde:

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o fluoro;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo; o

R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 miembros;

Z^3 es CH o N.

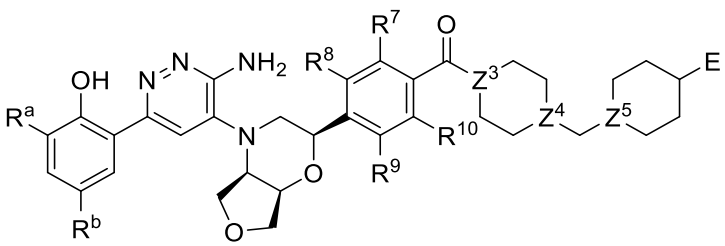
Z^4 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno o fluoro; y

Z^5 es CH o N.

Modalidad A 117. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 16, en donde R^{12a} y R^{12b} son hidrógeno o metilo.

Modalidad A 118. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 16, que tiene la Fórmula (XVI):



(XVI).

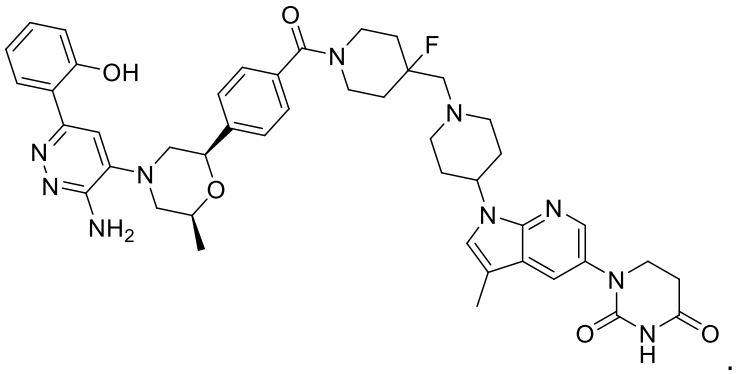
Modalidad A 119. El compuesto de acuerdo con la Modalidad A 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 1 y/o Lista de Compuestos 2, o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Modalidad A 120. El compuesto de acuerdo con la Modalidad A 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 3, o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Modalidad A 121. El compuesto de acuerdo con la Modalidad A 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 4, o sales farmacéuticamente aceptables de este.

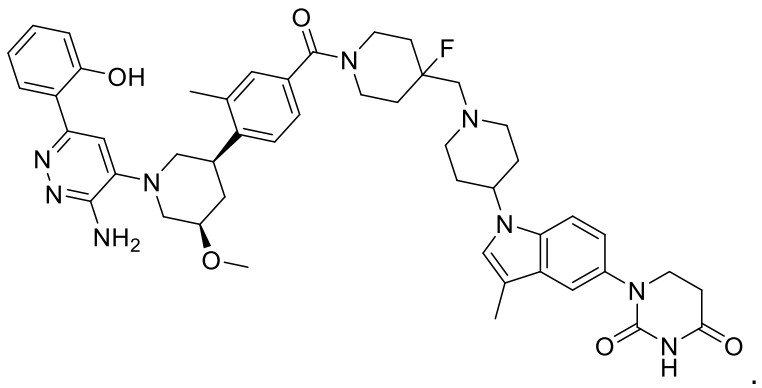
Modalidad A 122. El compuesto de acuerdo con la Modalidad A 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de Compuestos 5, o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Modalidad A 123. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 119, en donde el compuesto es:

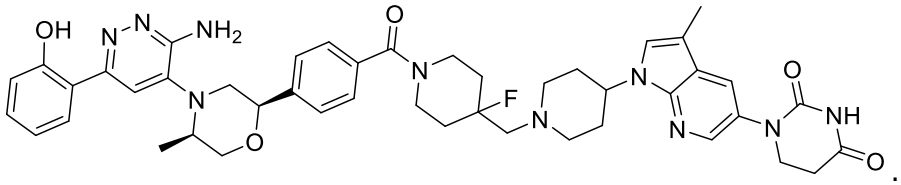


.

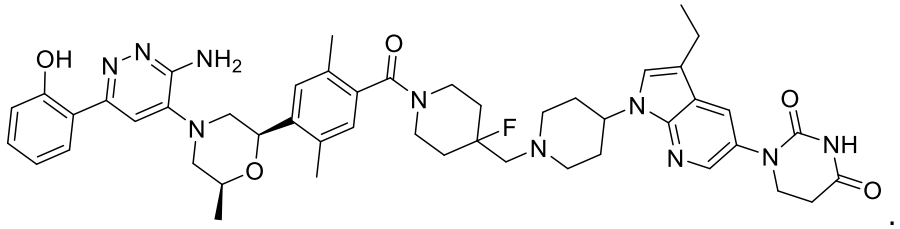
Modalidad A 124. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 119, en donde el compuesto es:



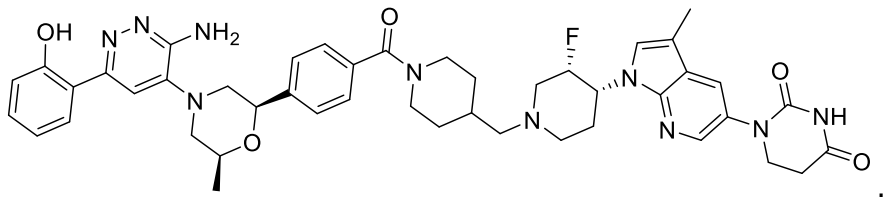
Modalidad A 125. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:



Modalidad A 126. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:

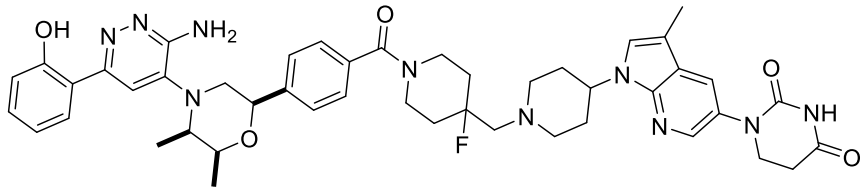


Modalidad A 127. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:



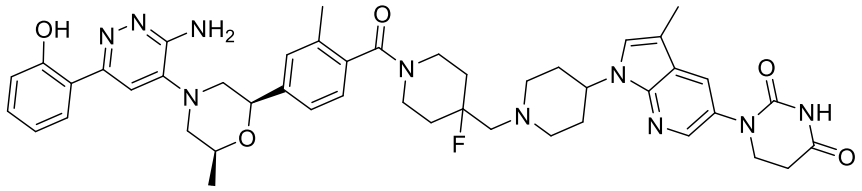
.

Modalidad A 128. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:



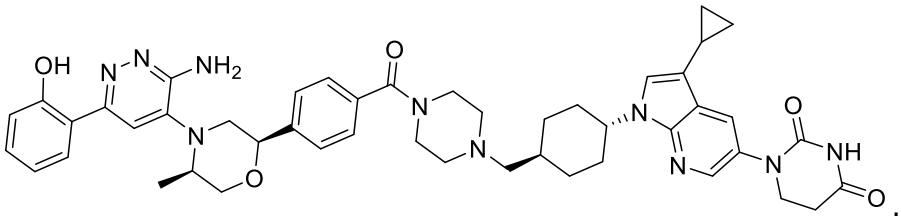
.

Modalidad A 129. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:

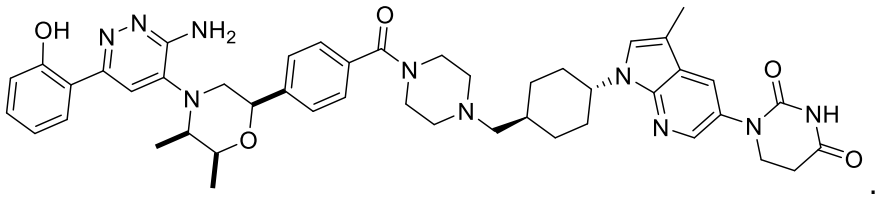


.

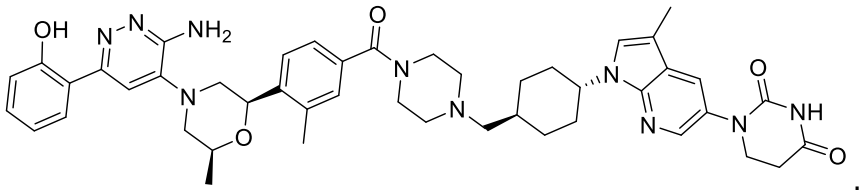
Modalidad A 130. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:



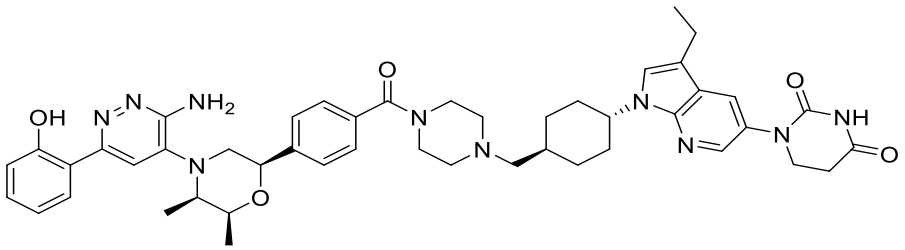
Modalidad A 131. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:



Modalidad A 132. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 121, en donde el compuesto es:

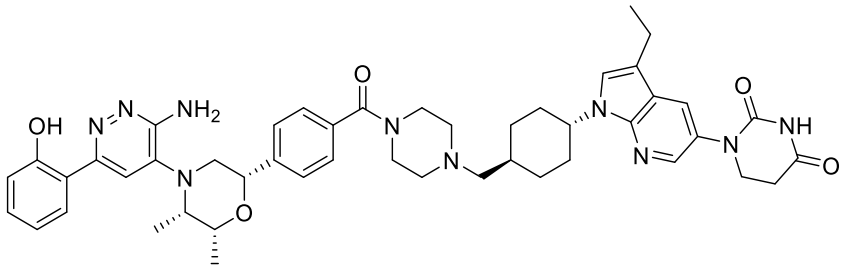


Modalidad A 133. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 122, en donde el compuesto es:



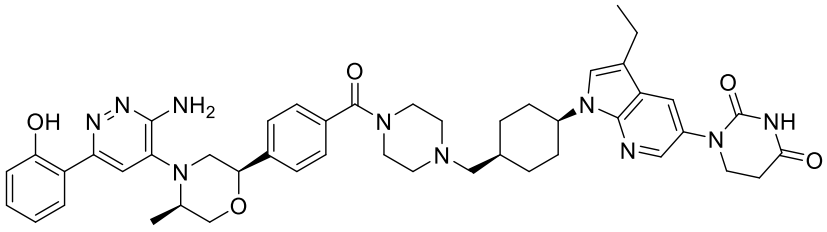
.

Modalidad A 134. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 122, en donde el compuesto es:



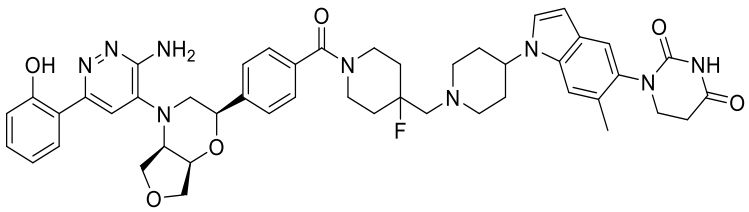
.

Modalidad A 135. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 122, en donde el compuesto es:



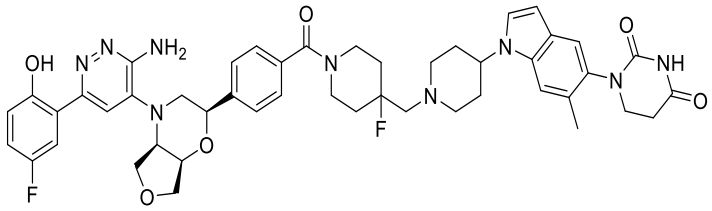
.

Modalidad A 136. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 122, en donde el compuesto es:



.

Modalidad A 137. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 122, en donde el compuesto es:



.

Modalidad A 138. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad A 139. Un método para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138.

Modalidad A 140. Un método para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una

cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138.

Modalidad A 141. Un método para tratar el cáncer en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138.

Modalidad A 142. El método de la Modalidad A 141, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 143. El método de la Modalidad A 141, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 144. El método de una cualquiera de las Modalidades A 141-143, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 145. El método de una cualquiera de las Modalidades A 141-143, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Modalidad A 146. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 147. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 148. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138 para usar en el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad A 149. El compuesto para uso de la Modalidad A 138, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 150. El compuesto para uso de la Modalidad A 138, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 151. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades A 148-150, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 152. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades A 148-150, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Modalidad A 153. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 154. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138, en la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 155. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-137, o la composición de la Modalidad A 138, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad A 156. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso de la Modalidad A 155, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 157. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso de la Modalidad A 155, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 158. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades A 155-157, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 159. El compuesto para uso de una cualquiera de las Modalidades A 155-157, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

EJEMPLOS

Abreviaturas y condiciones experimentales generales

Se usan las siguientes abreviaturas: *t*-BuBrettPhos = [3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]bis(1,1-dimetiletil)fosfina; *t*-BuBrettPhos Pd G3 = metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); DCM = diclorometano; DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; DMA = *N*,*N*-dimetilacetamida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; Et_2O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EPhos = diciclohexil(3-isopropoxi-2′,4′,6′-triisopropil-[1,1′-bifenil]-2-il)fosfano; EPhos Pd G4 = catalizador de paladio que contiene EphOS - CAS número: 2132978-44-8; FA = ácido fórmico; FSC = cromatografía ultrarrápida de sílice; h = hora(s); HATU = (dimetilamino)-*N*,*N*-dimetil(3-óxido-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridinil)metaniminio hexafluorofosfato; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; min = minutos; mmol = milimole(s); MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MTBE = metil *terc*-butil éter; NaOAc = acetato de sodio; NMR = resonancia magnética nuclear; Pd/C = Paladio sobre carbono; $Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); t.a. = temperatura ambiente (~18-25 °C); RPC =

cromatografía de fase inversa; RP-HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa; sat. = saturado; SFC = Cromatografía de fluido supercrítico; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; VCD = dicroísmo circular vibracional; XPhos = 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil; XPhos Pd G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexil-fosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); $scCO_2$ = dióxido de carbono supercrítico; DMSO-*d*6 = hexadeuterodimetil sulfóxido, $CDCl_3$ = deuterocloroformo; CD_2Cl_2 = cloruro de dideuterometileno; IPA = alcohol isopropílico; PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; BrettPhos Pd G3 = metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); AcOH = Ácido acético; EtOH = etanol; $NaBH(OAc)_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio; Boc = *terc*-butiloxicarbonil; Ac. = acuoso; *t*-BuXPhos = 2-di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil; *t*-BuXPhos P G3 = metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II); GPhos = (3-(*terc*-butoxi)-2′,6′-diisopropil-6-metoxi-[1,1′-bifenil]-2-il)diciclohexilfosfano; DMP = periodinano de Dess-Martin; DAST = (dietilamino)trifluoruro de azufre; TsOH = ácido *p*-toluenosulfónico; Ac = acetilo; TBS = *terc*-butildimetilsilil; $Pd(dtbpf)Cl_2$ = [1,1′-*bis*(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); CPhos = 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-*bis*(*N,N*-dimetilamino)bifenil; CPhos Pd G3 = metanosulfonato de [(2-Diciclohexilfosfino-2′,6′-*bis*(N,N-dimetilamino) -1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II); DCE = 1,2-dicloroetano; NMP = *N*-metil-2-pirrolidona; GPhos Pd G6 TES = bromo[diciclohexil[3-(1,1-dimetiletoxi)-6-metoxi-2',6'-bis(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina](4-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)benzen-1-ida)paladio(II); PPTS = *p*-toluenosulfonato de piridinio; NBS = *N*-bromosuccinimida.

NMR: La NMR de protones (^{1}H NMR) se realizó a 300-600 MHz a una temperatura en el rango de 15-30 °C en DMSO deuterado a menos que se especifique de

cualquier otra manera. Se usan abreviaturas estándar de NMR: s = sencillo, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, dd = doblete de dobletes, dt doblete de tripletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, br = amplio.

Métodos de cromatografía: las fracciones de apariencia limpia que contienen el producto deseado generalmente se identifican y se combinan entre sí y después se concentran a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando cromatografía ultrarrápida de fase recta en un sistema de purificación SP1™ o SELEKT™de Biotage™, CombiFlash™ Rf de ISCO, o en sistema Gilson de Thermo Fisher usando sílice de fase normal FLASH+™ (40 M, 25 M o 12 M), Sfär Silica HC (5 g, 10 g, 25 g, 100 g, 200 g, 350 g) de Biotage™ o cartuchos SNAP™ KP-Sil (340, 100, 50 o 10), columnas Flash Column silica-CS de Agela, con columnas ultrarrápidas C18 o cromatografía ultrarrápida estándar. La RP-HPLC se realizó usando las columnas XSelect o XBridge.

En general, todos los solventes usados fueron comercialmente disponibles y de grado analítico. Para las reacciones se usaron rutinariamente solventes anhidros.

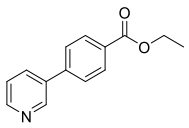
La concentración de soluciones (para eliminar total o parcialmente el solvente) generalmente se realiza a presión reducida a t.a. o ligeramente superior.

Los intermedios y ejemplos que se mencionan a continuación se nombraron usando BIOVIA Draw 20.1 o ChemDraw 20.1.1.125. Los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales o se hicieron mediante documentación.

Los Compuestos de la Descripción se pueden preparar como se describe en los procedimientos experimentales a continuación, y se pueden usar procedimientos análogos/similares para preparar otros compuestos de Fórmula (I).

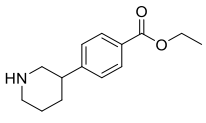
EJEMPLO 1

Intermedio 1a: 4-(piridin-3-il)benzoato de etilo



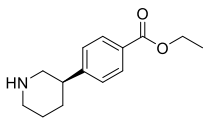
Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,0 g, 24,38 mmol), 4-bromobenzoato de etilo (4,0 ml, 24,38 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,82 g, 2,44 mmol), Cs_2CO_3 (19,86 g, 60,96 mmol) 1,4-dioxano (94 ml) y agua (23,58 ml) se esparció a t.a. durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (6,55 g, 89 %) como un aceite incoloro que se solidificó tras dejarlo reposar. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,34 (3H, t), 4,26-4,42 (2H, q), 7,46-7,56 (1H, m), 7,80-7,93 (2H, m), 8,03-8,07 (2H, m), 8,11-8,19 (1H, m), 8,59-8,70 (1H, m), 8,92-9,01 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 228,4.

Intermedio 1b: *rac*-etil 4-(piperidin-3-il)benzoato



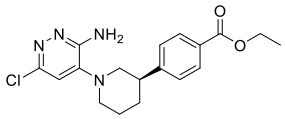
Una solución de Intermedio 1a (2,50 g, 11,00 mmol), 10 % Pd/C (1,171 g, 1,10 mmol) y AcOH (110 ml) bajo atmósfera de N_2 se colocó bajo atmósfera de H_2 (1 atm) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (lavado con MeOH) y se concentró para dar un aceite incoloro. El material crudo se suspendió después en DCM y se basificó con y $NaHCO_3$ ac. sat. Las capas se separaron, y los extractos acuosos se lavaron con DCM (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,360 g, 92 %) como un aceite marrón, que solidificó al reposar a 0 °C en el refrigerador durante la noche. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 (3H, t), 1,42 - 1,52 (1H, m), 1,53 - 1,62 (1H, m), 1,62 - 1,68 (1H, m), 1,83 - 1,91 (1H, m), 2,43 - 2,49 (1H, m), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,63 - 2,72 (1H, m), 2,89 - 3,01 (2H, m), 3,03 - 3,38 (1H, m), 4,30 (2H, q), 7,38 (2H, d), 7,88 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 234,9.

Intermedio 1c: (*R*)-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



El Intermedio 1b (2,00 g, 8,57 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Columna: IG 30 mm × 250 5 µm, 0,2 % de NH_4OH en MeOH) para dar el compuesto del título (886 mg, 44 % de rendimiento, > 99 % ee) como un aceite marrón claro, que solidificó al reposar en el refrigerador a 0 °C. La configuración absoluta fue asignada por VCD.

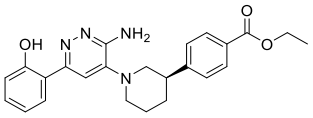
Intermedio 1d: (*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoato de etilo



Una solución de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (89 mg, 0,43 mmol), Intermedio 1c (100 mg, 0,43 mmol), n-butanol (0,70 ml) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) se calentó hasta 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y solución de NH_4Cl sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) antes de que los extractos orgánicos combinados se lavaran después con salmuera, se secaran sobre Na_2SO_4, se filtraran y se concentraran a presión reducida para producir un aceite naranja. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (132 mg, 85 %) como un sólido de color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 (3H, t), 1,58 - 1,72 (1H, m), 1,79 - 1,92 (2H, m), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,60 - 2,75 (2H, m), 3,10 - 3,19 (1H, m), 3,39 - 3,54 (2H, m), 4,24 - 4,38 (2H, m), 6,07 - 6,24 (2H, m), 6,91 - 6,98 (1H, m), 7,41 - 7,54 (2H, m), 7,85 - 7,96 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 361,1.

Intermedio 1e:

(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoato de etilo

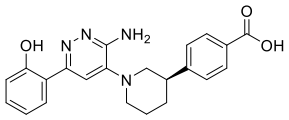


Una solución de ácido (2-hidroxifenil) borónico (1,258 g, 9,12 mmol), Intermedio 1d que contiene 53 % molar de impureza DIPEA por NMR (2,43 g, 6,08 mmol), XPhos Pd G3 (0,515 g, 0,61 mmol), XPhos (0,290 g, 0,61 mmol), K_2CO_3 (1,681 g, 12,16 mmol), 1,4-

dioxano (24,3 ml) y agua (6,1 ml) se rociaron con gas N_2 y después se calentaron a 95 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró parcialmente, después se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,040 g, 77 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,32 (3H, t), 1,62 - 1,77 (1H, m), 1,99 (3H, br s), 2,71 - 2,79 (1H, m), 3,14 - 3,25 (1H, m), 3,51 - 3,60 (2H, m), 4,32 (2H, d), 6,29 (2H, s), 6,89 (2H, br d), 7,17 - 7,27 (1H, m), 7,44 - 7,60 (1H, m), 7,45 - 7,59 (2H, m), 7,94 (4H, br d), 14,17 - 14,32 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,1.

Intermedio 1f:

Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoico

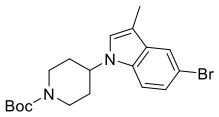


Una solución de Intermedio 1e (2,04 g, 4,69 mmol), EtOH (70,4 ml) y Se agitó 1 M de NaOH ac. (23,46 ml) a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a t.a, se concentró parcialmente a presión reducida y se acidificó con HCl (pH = 1). La capa acuosa se extrajo después con EtOAc (3 × 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,500 g, 82 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 - 1,79 (1H, m), 1,89 (1H, br s), 1,91 (1H, s), 1,99 (1H, br d), 2,91 (2H, br s), 3,17 (1H, br s), 3,67 (2H, br d),

6,72 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,95 - 7,00 (1H, m), 7,29 - 7,34 (1H, m), 7,48 (2H, d), 7,54 (1H, s), 7,72 - 7,80 (1H, m), 7,92 (2H, d), 12,38 - 13,43 (1H, m); *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 389,2.

Intermedio 1g:

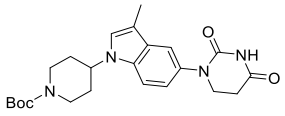
4-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió Cs_2CO_3 (16,20 g, 49,72 mmol) a una solución agitada de 4-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,90 g, 49,74 mmol) y 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (5,50 g, 26,18 mmol) en DMF (30 ml) bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 8,5 h. La mezcla se enfrió a t.a. Después se añadieron 4-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo adicional (14,00 g, 50,10 mmol) y Cs_2CO_3 (16,00 g, 49,11 mmol) bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 14 h, después se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de DCM en hexano, después 0 a 30 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (5,85 g, 57 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,81-1,95 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,28 (3H, d), 2,82-2,99 (2H, m), 4,21-4,40 (3H, m), 6,95 (1H, s), 7,16-7,24 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,69 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 336,8.

Intermedio 1h:

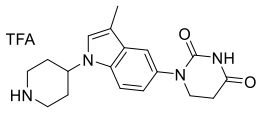
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 1,4-dioxano (100 ml) a un matraz desgasificada Intermedio 1g (4,20 g, 10,68 mmol), Cs_2CO_3 (6,96 g, 21,36 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,885 g, 0,97 mmol), EPhos (1,028 g, 1,92 mmol) y dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,66 g, 32,03 mmol) a t.a. bajo argón. La mezcla se roció con argón durante cinco minutos, después se agitó a 100 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,06 g, 67 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (9H, s), 1,85-1,97 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,32 (3H, d), 2,85-2,97 (4H, m), 3,93 (2H, t), 4,26-4,40 (3H, m), 7,02 (1H, s), 7,13 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,48 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 449,2.

Intermedio 1i:

1-(3-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

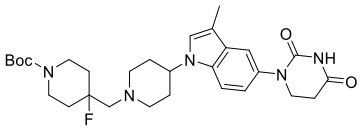


Se añadió TFA (0,289 ml, 3,75 mmol) a una solución del Intermedio 1h (80 mg, 0,19 mmol) en DCM (1,0 ml) a t.a. Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió Et_2O (2 ml) y la mezcla resultante se sonicó para dar un precipitado sólido. El

sobrenadante se retiró y el sólido se secó para dar el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (83 mg, 100 %) como un sólido rosa claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 326,9.

Intermedio 1j:

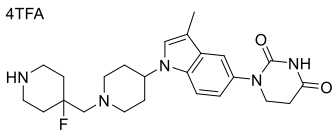
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 4-fluoro-4-formil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (37 mg, 0,16 mmol), NaOAc (33 mg, 0,40 mmol) e Intermedio 1i (35 mg, 0,08 mmol) en THF (1,0 ml) a 60 °C durante 25 min y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0,16 mmol). Después de 0,5 h se añadió 4-fluoro-4-formil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo adicional (37 mg, 0,16 mmol) y después de agitar durante diez minutos se añadió $NaBH(OAc)_3$ adicional (20 mg, 0,09 mmol). La mezcla se enfrió a t.a. y después se diluyó con (5 ml) y Na_2CO_3 ac. sat. (1 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 15 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (26 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, s), 1,50-1,67 (2H, m), 1,77-1,88 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,22 (3H, d), 2,32-2,41 (2H, m), 2,61 (2H, d), 2,71 (2H, t), 2,95-3,09 (4H, m), 3,67-3,81 (4H, m), 4,21-4,29 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,45 (1H, d), 10,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 542,1.

Intermedio 1k:

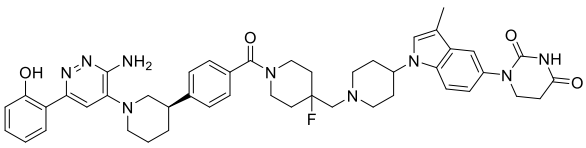
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 1j (39 mg, 0,07 mmol). Se añadió Et_2O (2 ml) y la mezcla resultante se sonicó para dar un precipitado sólido. Los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de una sal de *tetrakis* (ácido trifluoroacético) (64 mg, 100 %) como un sólido rosa claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,0.

EJEMPLO 1

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



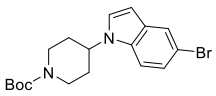
Una solución de Intermedio 1f (47 mg, 0,12 mmol), DMF (1,43 ml) y DIPEA (86 µl, 0,48 mmol) se cargó con HATU (54,9 mg, 0,14 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota una solución del Intermedio 1k (130 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,43 ml), y la reacción se agitó a t.a. durante 15 min. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 50 % de

MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,20 mg, 20 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63-1,81 (3H, m), 1,84-2,05 (9H, m), 2,23 (3H, s), 2,35-2,45 (2H, m), 2,53-2,56 (1H, m), 2,56-2,68 (3H, m), 2,69-2,76 (3H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,12-3,18 (2H, m), 3,54-3,58 (2H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 6,22-6,34 (2H, m), 6,85-6,93 (2H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,38-7,41 (3H, m), 7,42-7,45 (2H, m), 7,46-7,49 (1H, m), 7,52-7,60 (1H, m), 7,88-7,98 (1H, m), 10,17-10,31 (1H, m), 13,98-14,49 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 814,5.

EJEMPLO 2

Intermedio 2a:

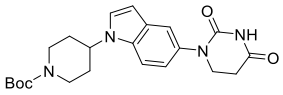
4-(5-bromoindol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-1*H*-indol (1,0 g, 5,10 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (0,715 g, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,75-1,85 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,81-3,04 (2H, m), 4,03-4,18 (2H, m), 4,49-4,61 (1H, m), 6,44 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,53-7,59 (2H, m), 7,72 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ =323,1.

Intermedio 2b:

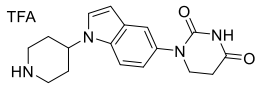
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió el Intermedio 2a (1,00 g, 2,64 mmol) a una mezcla desgasificada de dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,203 g, 10,55 mmol), Cs_2CO_3 (1,718 g, 5,27 mmol), EPhos (0,085 g, 0,16 mmol) y EPhos Pd G4 (0,145 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a t.a. bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h y después se enfrió a t.a. La mezcla se filtró a través de Celite, y los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La trituración con MTBE dio el compuesto del título (0,850 g, 78 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,77-1,88 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,85-3,06 (2H, m), 3,75 (2H, t), 4,07-4,19 (2H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 6,45 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,51-7,58 (2H, m), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 413,0.

Intermedio 2c:

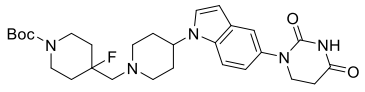
1-(1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 2b (2,0 g, 4,85 mmol). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con MTBE y se secó para dar el compuesto del título (1,800 g, 80 %) como un sólido blanco y sal de trifluoroacetato. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 313,0.

Intermedio 2d:

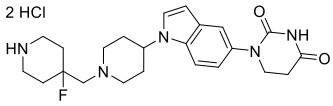
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1j a partir del Intermedio 2c (500 mg, 1,60 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,380 g, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, s), 1,51-1,67 (2H, m), 1,79-1,91 (4H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,95-3,12 (4H, m), 3,68-3,79 (4H, m), 4,26-4,39 (1H, m), 6,44 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,49-7,55 (2H, m), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 528,3.

Intermedio 2e:

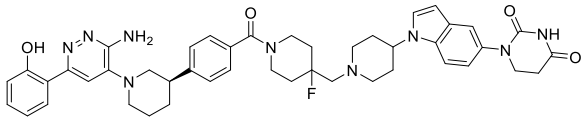
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Una solución de Intermedio 2d (750 mg, 1,42 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10,0 ml, 40 mmol). se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró después a presión reducida. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título como una sal *bis*(ácido clorhídrico) (610 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 428,3.

EJEMPLO 2

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

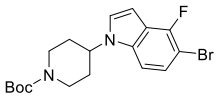


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 2e (38,3 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (35,4 mg, 68 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,67-2,26 (12H, m), 2,70-2,93 (6H, m), 3,13 (4H, br d), 3,25-3,30 (1H, m), 3,62 (5H, br d), 3,77 (2H, t), 4,20-4,68 (2H, m), 6,49 (3H, br s), 6,88-6,96 (2H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,44 (2H, s), 7,47-7,49 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,80-7,91 (1H, m), 10,26-10,32 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 800,1.

EJEMPLO 3

Intermedio 3a:

4-(5-Bromo-4-fluoro-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

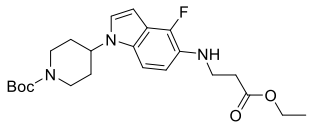


Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (661 mg, 3,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (803 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H

NMR (CD_2Cl_2): δ 1,46-1,50 (9H, s), 1,82-1,94 (2H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 2,91 (2H, br s), 4,23-4,41 (3H, m), 6,59 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,28 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 397,1.

Intermedio 3b:

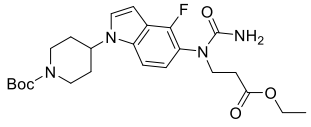
4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de Intermedio 3a (1,05 g, 2,64 mmol), sal de clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (0,406 g, 2,64 mmol), Cs_2CO_3 (2,58 g, 7,93 mmol), BrettPhos Pd G3 (0,120 g, 0,13 mmol) y 1,4-dioxano (17,62 ml) bajo atmósfera N_2 se desgasificó y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,74 g, 64 %) como una goma pálida. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,25 (3H, t), 1,28-1,48 (9H, s), 1,79-1,92 (2H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 2,59 (2H, t), 2,89 (2H, br s), 3,48 (2H, q), 3,90 (1H, br s), 4,14 (2H, q), 4,21-4,36 (3H, m), 6,40-6,45 (1H, m), 6,80 (1H, t), 7,03-7,10 (1H, m), 7,09-7,17 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 434,4.

Intermedio 3c:

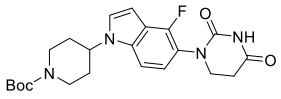
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución del Intermedio 3b (700 mg, 1,61 mmol) en DCM (5,0 ml) y AcOH (5,0 ml) se cargó con cianato de potasio (655 mg, 8,07 mmol) y se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó después sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (760 mg, 100 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,16 (3H, t), 1,47 (9H, s), 1,81-1,95 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,58 (2H, br t), 2,92 (2H, br s), 3,90-3,98 (1H, m), 3,98-4,05 (2H, m), 4,27-4,41 (4H, m), 6,65 (1H, d), 7,06 (1H, t), 7,19-7,30 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 477,5.

Intermedio 3d:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

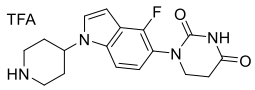


Una solución del Intermedio 3c (0,767 g, 1,61 mmol) en EtOH (6,99 ml) se cargó con 21 % (p/v) de etóxido de sodio en EtOH (1,060 ml, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 75 min. La mezcla se acidificó después cuidadosamente con 1 M ac. de solución de HCl ac. Solución de HCl. Se añadió agua y la solución acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,520 g, 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), δ 1,80-1,90 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,73

(2H, t), 2,85-3,06 (2H, m), 3,70 (2H, t), 4,06-4,18 (2H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 6,55 (1H, d), 7,10-7,15 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 375,1.

Intermedio 3e:

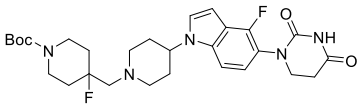
1-(4-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 3d (0,69 g, 1,60 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (0,650 g, 94 %) en la forma de una sal de TFA como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 331,2.

Intermedio 3f:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

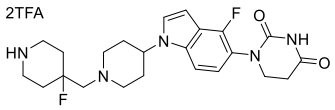


Una solución del Intermedio 3e (111 mg, 0,25 mmol) y 4-fluoro-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0,38 mmol) en THF (2 ml) se cargó con $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (142 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0,75 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, y la reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC

(gradiente de elución: 1 a 4 % [400:1 MeOH/NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (132 mg, 97 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 546,3.

Intermedio 3g:

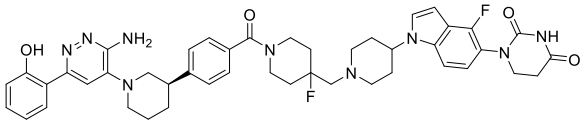
1-(4-fluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 3f (110 mg, 0,20 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (131 mg, 97 %) en la forma de una sal de ácido *bis*-trifluoroacético como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,3.

EJEMPLO 3

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



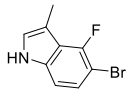
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 3g (51,8 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % deF A) dio el título del compuesto (28,6 mg, 55 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^1H NMR

(DMSO-*d*6): δ 1,65-2,31 (12H, m), 2,75 (3H, t), 2,88 (4H, br d), 3,09-3,18 (2H, m), 3,17-3,29 (2H, m), 3,43-3,60 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,72 (3H, t), 4,22-4,78 (2H, m), 6,47-6,85 (3H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,41 (2H, s), 7,44 (3H, s), 7,52-7,64 (2H, m), 7,74-7,86 (1H, m), 10,37-10,47 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 818,3.

EJEMPLO 4

Intermedio 4a:

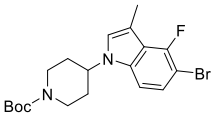
5-bromo-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol



A una solución de 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (1,210 g, 5,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,117 g, 6,00 mmol) en DMF (10 ml) y sulfolano (5 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,141 g, 0,74 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a t.a. y se añadió cuidadosamente $NaBH_3CN$ (1,257 g, 20,00 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a. se inactivó con 1 M ac. de HCl ac. (20 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,090 g, 96 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,42 (3H, t), 6,95 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 8,15 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 228,0.

Intermedio 4b:

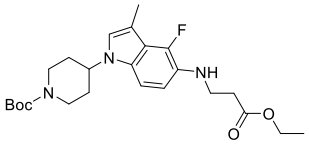
4-(5-bromo-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir del Intermedio 4a (1,07 g, 4,69 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20 a 100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (1,100 g, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45-1,49 (9H, m), 1,83 (2H, br dd), 1,96-2,00 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,88 (2H, br s), 4,19-4,34 (3H, m), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,23 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 411,1.

Intermedio 4c:

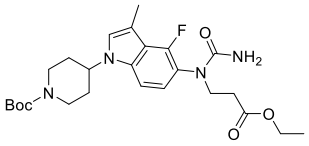
4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3b a partir del Intermedio 4b (1,1 g, 2,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,634 g, 53 %) como una goma pálida. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448,4.

Intermedio 4d:

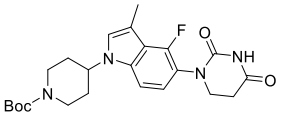
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 4c (700 mg, 1,56 mmol). La concentración a presión reducida dio el compuesto del título (767 mg, 100 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 492,3.

Intermedio 4e:

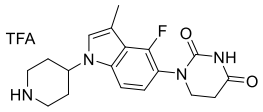
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 4d (765 mg, 1,56 mmol). La trituración con MeOH dio el compuesto del título (450 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,47 (9H, s), 1,85 (2H, br dd), 2,02 (2H, br d), 2,42 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,29 (3H, ddt), 6,96 (1H, s), 7,04 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,47 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[2M+H]^+$ = 889,5.

Intermedio 4f:

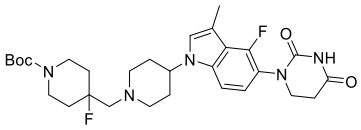
1-(4-fluoro-3-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 4e (450 mg, 1,01 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (450 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,04-2,13 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,73 (2H, t), 3,07-3,17 (2H, m), 3,46 (2H, br d), 3,69 (2H, t), 4,65 (1H, dt), 7,11 (1H, dd), 7,20 (1H, s), 7,37 (1H, d), 8,43 (1H, br d), 8,66 (1H, br d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 345,2.

Intermedio 4g:

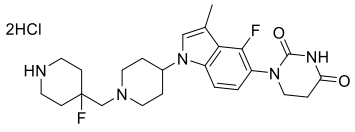
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3f a partir del Intermedio 4f (184 mg, 0,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 8 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (105 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,44-1,46 (9H, m), 1,55-1,67 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 1,94-2,00 (3H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,36-2,42 (2H, m), 2,42-2,44 (3H, m), 2,49-2,61 (2H, m), 2,83 (2H, t), 3,06-3,16 (4H, m), 3,77-3,82 (2H, m), 3,82-3,91 (2H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,43 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 560,3.

Intermedio 4h:

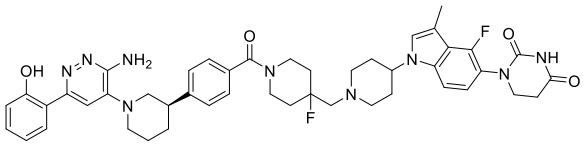
1-(4-fluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 2e a partir del Intermedio 4g (144 mg, 0,26 mmol). La trituración con EtOAc dio el compuesto del título en la forma de una sal de dihidrocloruro (115 mg, 84 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460,2.

EJEMPLO 4

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



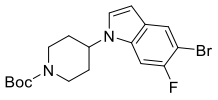
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 4h (40,8 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (28,4 mg, 53 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68-2,12 (11H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,77 (2H, m), 2,78-2,95 (3H, m), 2,93-3,01 (1H, m),

3,09-3,19 (3H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,43-3,60 (2H, m), 3,70 (4H, br t), 4,16-4,74 (2H, m), 6,49-6,87 (2H, m), 6,90-6,99 (2H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,21-7,34 (2H, m), 7,41 (3H, s), 7,44 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,74-7,89 (1H, m), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 832,5.

EJEMPLO 5

Intermedio 5a:

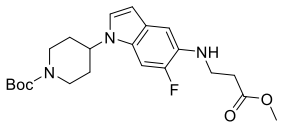
4-(5-bromo-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-6-fluoro-1*H*-indol (1070 mg, 5,00 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 55 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (820 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,39-1,50 (9H, m), 1,86 (2H, br dd), 1,98-2,07 (2H, m), 2,89 (2H, br s), 4,19-4,41 (3H, m), 6,47 (1H, d), 7,18-7,24 (2H, m), 7,76 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 341,2.

Intermedio 5b:

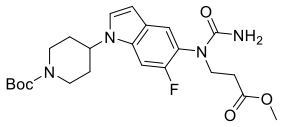
4-(6-fluoro-5-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con una manera análoga al Intermedio 3b a partir del Intermedio 5a (750 mg, 1,89 mmol) y 3-aminopropanoato de metilo, HCl (295 mg, 2,83 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (760 mg, 96 %) como una goma. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,46-1,47 (9H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 2,81-2,99 (2H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,65-3,71 (3H, m), 3,99 (1H, br s), 4,13-4,21 (1H, m), 4,21-4,40 (2H, m), 6,35 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,03-7,08 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 420,5.

Intermedio 5c:

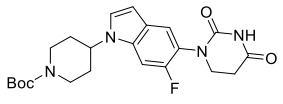
4-(6-fluoro-5-(1-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 3c a partir del Intermedio 5b (760 mg, 1,81 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (863 mg, 100 %) que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 463,5.

Intermedio 5d:

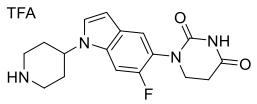
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 3d a partir del Intermedio 5c (863 mg, 1,81 mmol). La trituración en MeOH dio el compuesto del título (704 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,46-1,50 (9H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 2,86-2,99 (2H, m), 3,77-3,82 (2H, m), 4,22-4,40 (3H, m), 6,53 (1H, d), 7,19-7,23 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,53-7,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 331,1.

Intermedio 5e:

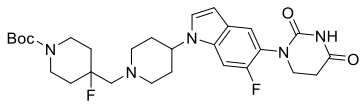
1-(6-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 5d (704 mg, 1,64 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (729 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 331,1.

Intermedio 5f:

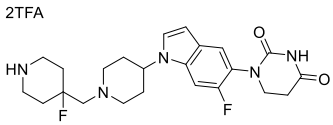
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3f a partir del Intermedio 5e (754 mg, 1,7 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 50 % de [9:1 EtOAc/MeOH] en hexanos) dio el compuesto del título (557 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,40-1,45 (9H, m), 1,55-1,67 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 1,94-2,10 (4H, m), 2,40 (2H, br t), 2,50 (2H, d), 2,83 (2H, t), 3,03-3,16 (4H, m), 3,77-3,82 (2H, m), 3,82-3,93 (2H, m), 4,06-4,17 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 546,3.

Intermedio 5g:

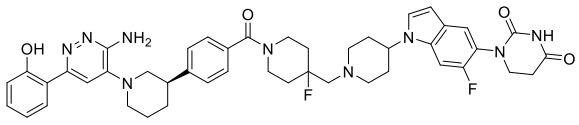
1-(6-fluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 5f (557 mg, 1,02 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título en la forma de una sal de *bis*-trifluoroacetato (890 mg, 100 %) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,3.

EJEMPLO 5

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

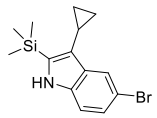


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (19,5 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 5g (47,0 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % [89:10:1 DCM/MeOH/NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (23,0 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62-1,79 (3H, m), 1,81-2,03 (10H, m), 2,33-2,43 (2H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,67-2,77 (3H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 2,95-3,06 (2H, m), 3,07-3,18 (2H, m), 3,51-3,59 (2H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 4,18-4,37 (2H, m), 6,30 (2H, s), 6,47 (1H, d), 6,84-6,89 (2H, m), 7,18-7,26 (1H, m), 7,34-7,46 (4H, m), 7,50-7,59 (4H, m), 7,93 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,27 (1H, br.s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 818,4.

EJEMPLO 6

Intermedio 6a:

5-bromo-3-ciclopropil-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol

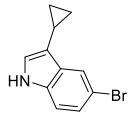


Una solución de 4-bromo-2-yodoanilina(0,4 g, 1,34 mmol), 2-ciclopropiletinil(trimetil)silano (0,371 g, 2,69 mmol), Na_2CO_3 (0,356 g, 3,36 mmol), LiCl (0,063 g, 1,48 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,094 g, 0,13 mmol) y DMF (4 ml) se desgasificaron a t.a. con N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,310 g, 75 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR

(CD_2Cl_2): δ 0,41-0,46 (9H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 0,90-0,99 (2H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,80-7,85 (1H, m), 7,96-8,12 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 308,1.

Intermedio 6b:

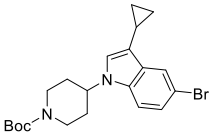
5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-indol



Se añadió 1,0 M DE fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (1,34 ml, 1,34 mmol) a una solución agitada del Intermedio 6a (0,310 g, 1,06) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,210 g, 66 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,56-0,65 (2H, m), 0,80-0,98 (2H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 6,93 (1H, dd), 7,24 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,04 (1H, br s); *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 233,9.

Intermedio 6c:

4-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

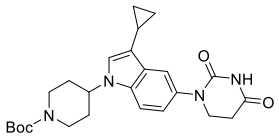


Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir del Intermedio 6b (0,248 g, 0,89 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (0,140 g, 37 %) como un sólido blanco. ^1H

NMR (CD_2Cl_2): δ 0,55-0,62 (2H, m), 0,84-0,91 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,80-1,91 (3H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,88 (2H, br s), 4,28 (3H, ddt), 6,91 (1H, s), 7,1-7,28 (2H, m), 7,82 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 319,1.

Intermedio 6d:

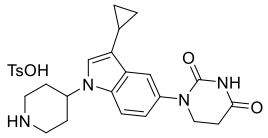
4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1h a partir del Intermedio 6c (0,140 g, 0,33 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,112 g, 74 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,60 (2H, br d), 0,86-0,90 (2H, m), 1,50-1,55 (9H, m), 1,86-1,93 (3H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 3,88 (2H, t), 4,23-4,38 (3H, m), 6,95 (1H, s), 7,10 (1H, br d), 7,34-7,38 (1H, m), 7,42 (1H, br s), 7,58 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 397,2.

Intermedio 6e:

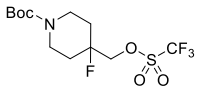
1-(3-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 6d (5,8 g, 12,82 mmol) se añadió a ácido *p*-toluenosulfónico (2,65 g, 15,38 mmol) en MeCN (100 ml) bajo N_2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h, después se enfrió a t.a., después se añadió MTBE (100 ml), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió MTBE adicional (50 ml) y después la mezcla se filtró y se secó para dar el compuesto del título (5,00 g, 74 %) como un sólido blanco en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 353,3.

Intermedio 6f:

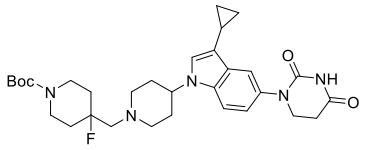
4-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,43 mmol) y 2,6-lutidina (0,060 ml, 0,51 mmol) en DCM (0,72 ml) a –5 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,076 ml, 0,45 mmol) durante 3 min. La mezcla se agitó a –5 °C durante 50 min, después se inactivó con 1,0 M de $NaHSO_4$ ac. (5 ml) y se diluyó con DCM (20 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con 1,0 M de $NaHSO_4$ ac. (5 ml), después $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0,142 g, 91 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,37-1,45 (9H, m), 1,56-1,76 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,99 (2H, br s), 3,65-3,96 (2H, m), 4,81-4,96 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 309,8.

Intermedio 6g:

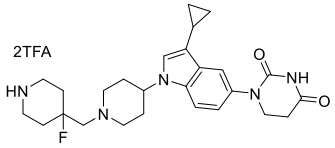
4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del Intermedio 6e (525 mg, 1,00 mmol), Intermedio 6f (731 mg, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (3,6 ml) se añadió DIPEA (0,524 ml, 3,00 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Se añadió DIPEA adicional (0,524 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante otras 6 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (360 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58-0,65 (2H, m), 0,79-0,88 (2H, m), 1,39-1,43 (9H, m), 1,54-1,68 (2H, m), 1,79-1,90 (5H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 2,98-3,15 (4H, m), 3,69-3,75 (2H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 10,21-10,28 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M–Boc+2H]^+$ = 467,6.

Intermedio 6h:

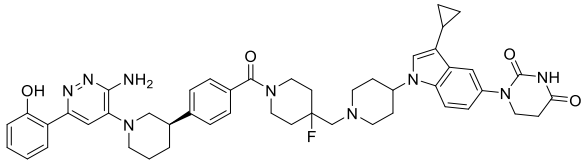
1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 6g (0,028 g, 0,05 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título en la forma de una sal *bis*(ácido trifluoroacético) (0,031 g, 89 %) como un sólido amarillo pálido. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =468,2.

EJEMPLO 6

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

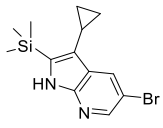


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 6h (53,4 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (34,0 mg, 61 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,56-0,66 (2H, m), 0,78-0,89 (2H, m), 1,62-1,80 (3H, m), 1,83-2,13 (10H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 2,56-2,68 (1H, m), 2,74 (4H, s), 2,79-2,88 (2H, m), 2,93-3,10 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 3,78 (2H, t), 4,12-4,42 (2H, m), 6,34-6,45 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 7,40 (2H, s), 7,43-7,46 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,87-7,95 (1H, m), 10,25-10,31 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 840,5.

EJEMPLO 7

Intermedio 7a:

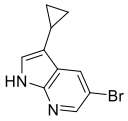
5-bromo-3-ciclopropil-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Preparado con un método análogo al Intermedio 6a a partir del 5-bromo-3-yodo-piridin-2-amina (4,00 g, 13,38 mmol) y 2-ciclopropiletinil(trimetil)silano (3,70 g, 26,76 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,40 g, 58 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,38 (9H, s), 0,60-0,68 (2H, m), 0,83-0,96 (2H, m), 1,85 (1H, tt), 8,03 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 11,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 309,0.

Intermedio 7b:

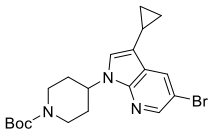
5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Preparado con un método análogo al Intermedio 6b a partir del Intermedio 7a (2,40 g, 7,76 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,10 g, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,44-0,52 (2H, m), 0,67-0,77 (2H, m), 1,81 (1H, ddd), 7,12 (1H, s), 8,03-8,06 (1H, m), 8,08-8,11 (1H, m); NH no observado; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 237,2.

Intermedio 7c:

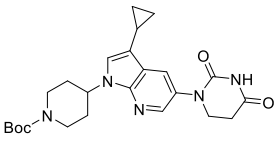
4-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir del Intermedio 7b (1,10 g, 4,64 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,05 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,40 g, 72 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,46-0,58 (2H, m), 0,67-0,78 (2H, m), 1,31 (9H, s), 1,64-1,88 (5H, m), 2,60-3,00 (2H, m), 3,90-4,01 (2H, m), 4,60-4,71 (1H, m), 7,38 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,15 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 420,0.

Intermedio 7d:

4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

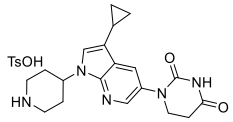


Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 7c (0,700 g, 1,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,400 g, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61-0,72 (2H, m), 0,80-0,92 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,79-

2,03 (5H, m), 2,77 (2H, t), 2,80-3,00 (2H, m), 3,82 (2H, t), 3,99-4,24 (2H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 454,4.

Intermedio 7e:

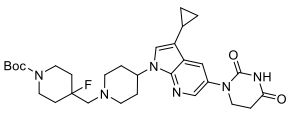
1-(3-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 7d (5,6 g, 12,35 mmol). La trituración con MTBE dio el compuesto del título (6,00 g, 92 %) como un sólido blanco en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62-0,69 (2H, m), 0,85-0,93 (2H, m), 1,95 (1H, tt), 2,04-2,12 (2H, m), 2,23 (2H, td), 2,29 (3H, s), 2,77 (2H, t), 3,07-3,26 (2H, m), 3,44 (2H, d), 3,82 (2H, t), 4,90 (1H, tt), 7,12 (2H, d), 7,29 (1H, s), 7,49 (2H, dd), 7,99 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,68 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,3.

Intermedio 7f:

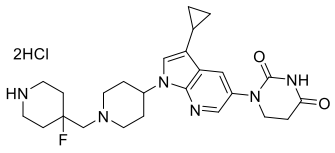
4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del Intermedio 7e (525 mg, 1,00 mmol), Intermedio 6f (730 mg, 2,00 mmol) y 1,4-dioxano (3,5 ml) se añadió DIPEA (523 µl, 3,00 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (370 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,55-0,72 (2H, m), 0,81-0,91 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,52-1,69 (2H, m), 1,77-1,87 (4H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,29-2,40 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,74-2,81 (2H, m), 2,96-3,12 (4H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 3,79-3,88 (2H, m), 4,50-4,66 (1H, m), 7,33-7,53 (1H, m), 7,88-8,00 (1H, m), 8,12-8,22 (1H, m), 10,28-10,42 (1H, m); $[M+H]^+$ = 569,5.

Intermedio 7g:

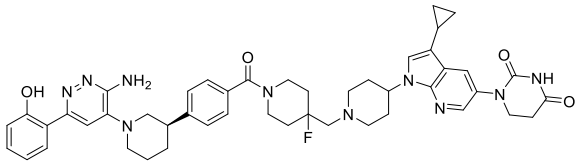
1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 2e a partir del Intermedio 7f (90 mg, 0,16 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título en la forma de una sal de *bis*-hidrocloruro (0,035 g, 41 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 469,3.

EJEMPLO 7:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

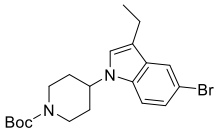


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (57 mg, 0,15 mmol) y el Intermedio 7g (82 mg, 0,18 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (35 mg, 27 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62-0,71 (2H, m), 0,82-0,89 (2H, m), 1,38-1,47 (1H, m), 1,63-1,81 (4H, m), 1,79-1,96 (6H, m), 1,97-2,14 (4H, m), 2,31-2,43 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,77 (4H, br s), 2,99-3,08 (2H, m), 3,10-3,22 (2H, m), 3,46-3,59 (2H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 3,79-3,86 (2H, m), 4,14-4,29 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 6,21-6,39 (2H, m), 6,83-6,94 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (4H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,90-7,99 (2H, m), 8,10-8,21 (1H, m), 10,31-10,44 (1H, m), 14,06-14,48 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =841,4.

EJEMPLO 8

Intermedio 8a:

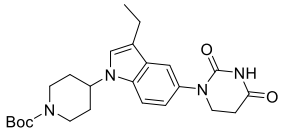
4-(5-bromo-3-etil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-3-etil-1*H*-indol (500 mg, 2,23 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (278 mg, 30 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, t), 1,44 (9H, s), 1,71-1,95 (4H, m), 2,56-2,73 (2H, m), 2,96 (2H, s), 4,12 (2H, d), 4,40-4,58 (1H, m), 7,19-7,27 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,51(1H, d), 7,67 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 407,1.

Intermedio 8b:

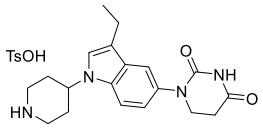
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió *t*-BuBrettPhos (71,4 mg, 0,15 mmol) a $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (76 mg, 0,15 mmol), Intermedio 8a (600 mg, 1,47 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (840 mg, 7,36 mmol) y Cs_2CO_3 (960 mg, 2,95 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h, después la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (500 mg, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,77-1,92 (4H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 2,95 (2H, s), 3,75 (2H, t), 4,11 (2H, d), 4,42-4,56 (1H, m), 7,00-7,08 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,49 (1H, d), 10,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[2M+H]^+$ = 881,6.

Intermedio 8c:

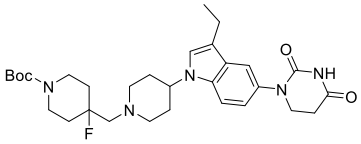
1-(3-etil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6e a partir del Intermedio 8b (500 mg, 1,13 mmol). La filtración dio el compuesto del título (538 mg, 92 %) en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, t), 2,13 (4H, h), 2,29 (3H, s), 2,60-2,81 (4H, m), 3,04-3,25 (2H, m), 3,46 (2H, d), 3,77 (2H, t), 4,66 (1H, d), 7,03-7,20 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,53 (3H, d), 8,31-8,51 (1H, m), 8,70 (1H, d), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 341,2.

Intermedio 8d:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

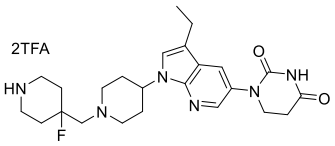


Preparado con un método análogo al Intermedio 7f a partir del Intermedio 8c (1155 mg, 3,16 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (400 mg, 45 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,83-0,88 (1H, m), 1,27 (3H, t), 1,42 (9H, s), 1,53-1,74 (1H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 1,98 (2H, d), 2,39 (2H, t), 2,55 (1H, s), 2,61-2,77 (5H, m), 2,95–

3,15 (4H, m), 3,67-3,84 (4H, m), 4,27 (1H, t), 7,02-7,09 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 556,2.

Intermedio 8e:

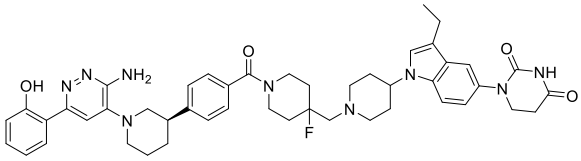
1-(3-etil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 8d (300 mg, 61 %). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (252 mg, 92 %) en la forma de una sal de ácido *bis*-trifluoroacético como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 456,3.

EJEMPLO 8

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



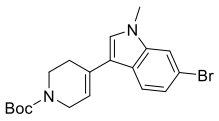
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (30 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 8e (63 mg, 0,09 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del

título (29,9 mg, 47 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (4H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,84-1,94 (4H, m), 1,94-2,04 (4H, m), 2,33-2,46 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,78-2,86 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,31-4,35 (1H, m), 6,24-6,36 (2H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,43 (2H, s), 7,45-7,50 (2H, m), 7,52-7,57 (3H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,74-7,81 (2H, m), 7,90-7,96 (1H, m), 9,87-10,47 (1H, m), 13,75-14,60 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =828,4.

EJEMPLO 9

Intermedio 9a:

4-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo

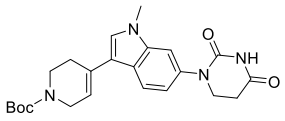


Una solución de 6-bromo-1-metil-1*H*-indol (748 mg, 3,56 mmol) y 1-Boc-4-piperidona (1419 mg, 7,12 mmol) en tolueno (5,23 ml) se cargó con una mezcla de Et_3Si (1,71 ml, 10,7 mmol), TFA (0,41 ml, 5,34 mmol) y tolueno (10,46 ml) gota a gota a t.a. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche, después se enfrió t.a. y se inactivó con una solución saturada de solución de $NaHCO_3$ ac. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,520 g, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,47

(9H, s), 2,49-2,54 (2H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,09 (2H, q), 6,09 (1H, br s), 7,05 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,72 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =391,2.

Intermedio 9b:

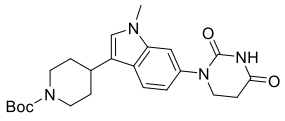
4-(6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1h a partir del Intermedio 9a (310 mg, 0,79 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 %[400:1 MeOH/NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (280 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,48 (9H, s), 2,54 (2H, br s), 2,83 (2H, t), 3,65-3,66 (3H, m), 3,76(3H, s), 3,90 (2H, t), 4,10-4,13 (1H, m), 6,12 (1H, br s), 7,02-7,07 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,40 (1H, br s), 7,86 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,4.

Intermedio 9c:

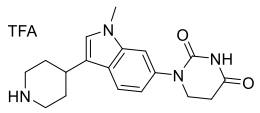
4-(6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de Intermedio 9b (0,28 g, 0,66 mmol), 10 % de Pd/C (0,140 g, 0,07 mmol), MeOH (6,60 ml) y THF (6,60 ml) se desgasificó y se cargó con H_2 (1 atm). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,252 g, 90 %), que se llevó adelante sin purificación intermedia. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,42-1,48 (9H, m), 1,57-1,65 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 2,85-3,02 (3H, m), 3,71-3,76 (3H, m), 3,88 (2H, t), 4,15-4,27 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,43-7,54 (1H, m), 7,62 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 327,2.

Intermedio 9d:

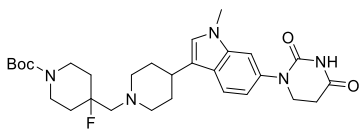
1-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 9c (251 mg, 0,59 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (210 mg, 81 %) en la forma de una sal de TFA como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 327,1.

Intermedio 9e:

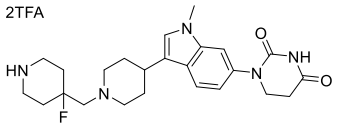
4-((4-(6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3f a partir del Intermedio 9d (142 mg, 0,32 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 8 % MeOH en DCM) dio el compuesto del título (151 mg, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,44 (9H, s), 1,53-1,69 (2H, m), 1,73-1,82 (3H, m), 1,86-1,93 (3H, m), 1,95-1,99 (2H, m), 2,34 (3H, br t), 2,45-2,59 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,06-3,15 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,81-3,85 (1H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 6,90 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,54-7,60 (1H, m), 7,60-7,65 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 542,2.

Intermedio 9f:

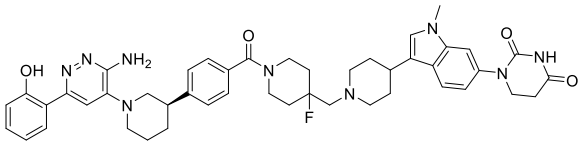
1-(3-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 9e (151 mg, 0,28 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (171 mg, 92 %) en la forma de una sal de *bis*-(ácido trifluoroacético) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,2.

EJEMPLO 9

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

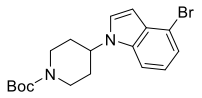


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 9f (51,4 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (29,2 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62-2,16 (14H, m), 2,70-2,76 (3H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 2,93-3,10 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,53-3,61 (3H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,14-4,52 (1H, m), 6,28-6,42 (2H, m), 6,85-6,92 (2H, m), 6,94-7,04 (1H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,57-7,65 (1H, m), 7,88-7,95 (1H, m), 10,29-10,35 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 814,4.

EJEMPLO 10

Intermedio 10a:

4-(4-bromo-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

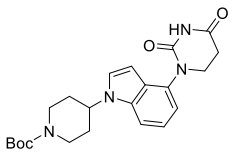


Se añadió 2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (92,0 g, 382,56 mmol) a una solución agitada de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (77,0 g, 382,56 mmol) y 4-bromo-1*H*-indol (50,0 g, 255,04 mmol) en tolueno (500 ml) bajo N_2 a t.a. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h, y después se enfrió a t.a. y se concentró a presión

reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,4 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (20,0 g, 21 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,76-2,00 (4H, m), 2,98 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,60 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,08 (1H, t), 7,23-7,28 (1H, m), 7,58-7,74 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 379,1.

Intermedio 10b:

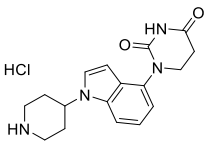
4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 10a (1,25 g, 2,64 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,65 g, 60 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (9H, s), 1,86-2,01 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,86-3,00 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,23-4,50 (3H, m), 6,42 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,22-7,27 (2H, m), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 435,2.

Intermedio 10c:

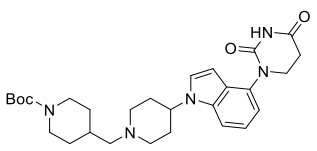
1-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió el Intermedio 10b (7,0 g, 16,97 mmol) a AcOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 72 h y después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,4 % de HCl) dio el compuesto del título (4,50 g, 85 %) en la forma de una sal de clorhidrato como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,89-2,30 (4H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,99-3,14 (2H, m), 3,76 (2H, t), 4,60-4,77 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,57 (1H, d), 10,33 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 313,2.

Intermedio 10d:

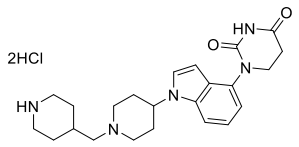
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,53 g, 25,62 mmol) a una solución agitada del Intermedio 10c (4,00 g, 12,81 mmol) en DCM (103 ml) e IPA (25 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (134 mg, 64,51 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 8 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (4,80 g, 74 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,88-1,07 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,72 (3H, d), 1,90-2,09 (4H, m), 2,10-2,27 (4H, m), 2,50-2,77 (4H, m), 2,98 (2H, d), 3,78 (2H, m), 3,94 (2H, d), 4,33-4,50 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,44-7,59 (2H, m), 10,34 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 510,3.

Intermedio 10e:

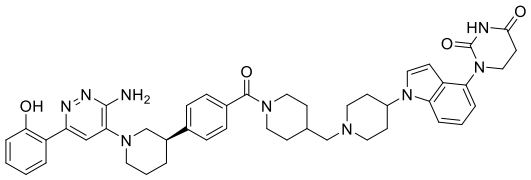
1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.



Preparado con un método análogo al Intermedio 2e a partir del Intermedio 10d (223 mg, 0,44 mmol), para dar el compuesto del título (210 mg, 99 % de rendimiento) en la forma de una sal de dihidrocloruro como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 410,3.

EJEMPLO 10

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



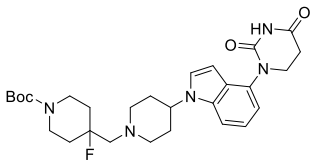
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 10e (36,9 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (30,3 mg, 59 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01-1,16 (2H, m), 1,62-1,74 (2H, m), 1,78-1,90 (3H, m), 1,95 (6H, br s), 2,12-2,21 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,68-2,73 (1H, m), 2,75-2,80 (3H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,10-3,19 (1H, m), 3,52-3,58 (2H, m), 3,59-3,69

(1H, m), 3,73 (1H, s), 3,78 (2H, s), 4,33-4,42 (1H, m), 4,43-4,55 (1H, m), 6,28-6,36 (2H, m), 6,39-6,44 (1H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 6,94-6,98 (1H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,91-7,98 (1H, m), 10,31-10,38 (1H, m), 13,90-14,26 (1H, br.s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 782,4.

EJEMPLO 11

Intermedio 11a:

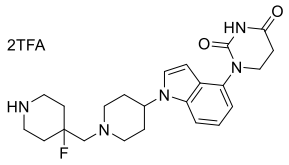
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3f a partir del Intermedio 10c (190 mg, 0,61 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 6 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (200 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,52-1,71 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 2,76 (2H, m), 2,93-3,16 (4H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 4,30-4,43 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,45-7,61 (2H, m), 10,20-10,42 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 528,4.

Intermedio 11b:

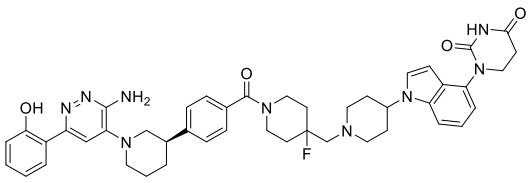
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 11b (40 mg, 0,08 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (40 mg, 98 % de rendimiento) en la forma de una sal *bis*(ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 428,3.

EJEMPLO 11

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



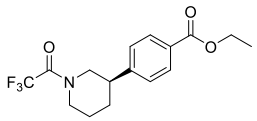
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (10,0 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 11b (20,2 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,1 mg, 35 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65-1,82 (3H, m), 1,85-2,13 (10H, m), 2,39-2,48 (3H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,71-2,79 (3H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,01-3,09 (2H, m), 3,10-3,22 (3H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,13-4,45 (2H, m), 6,18-6,38 (1H, m), 6,39-6,45 (1H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m),

7,21-7,28 (1H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,86-7,97 (1H, m), 10,24-10,36 (1H, m), 14,03-14,47 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 800,4.

EJEMPLO 12

Intermedio 12a:

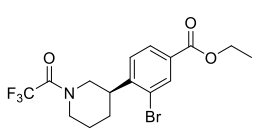
(*R*)-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo



Una solución del Intermedio 1c (0,500 g, 2,14 mmol) y THF (4,30 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con anhídrido trifluoroacético (0,605 ml, 4,29 mmol) y Et_3N (0,448 ml, 3,21 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,693 g, 98 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, t), 1,66-1,78 (1H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 2,74-2,91 (2H, m), 3,11-3,25 (1H, m), 4,05-4,14 (1H, m), 4,40 (2H, dd), 4,63-4,72 (1H, m), 7,31 (2H, t), 8,04 (2H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 330,2.

Intermedio 12b:

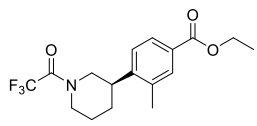
(*R*)-3-bromo-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo



A una solución del Intermedio 12a (693 mg, 2,10 mmol) y MeCN (4,2 ml) bajo N_2 se añadió N-bromosuccinimida (936 mg, 5,26 mmol) y $FeCl_3$ (853 mg, 5,26 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se cargó en seco sobre Celite y se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (480 mg, 55 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (3H, t), 1,68-1,84 (2H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,76-2,86 (1H, m), 3,09-3,24 (1H, m), 3,25-3,43 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,40 (2H, dd), 4,66-4,79 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,95-8,02 (1H, m), 8,27 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 407,3.

Intermedio 12c:

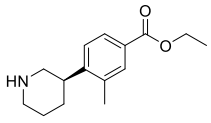
(*R*)-3-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo



Una solución de Intermedio 12b, $Pd(Ph_3P)_4$ (28,3 mg, 0,02 mmol), Me_4Sn (102 µl, 0,73 mmol) y tolueno (0,51 ml) se colocó bajo N_2 y se calentó a 130 °C durante 16 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (64,5 mg, 77 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, s), 1,68-1,77 (1H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 1,94-2,10 (2H, m), 2,37-2,50 (3H, m), 2,70-2,87 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,96-4,20 (1H, m), 4,33-4,46 (2H, m), 4,57-4,76 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,84-7,92 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 344,2

Intermedio 12d:

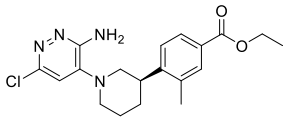
(*R*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



Una solución del Intermedio 12c (64 mg, 0,19 mmol) en EtOH (2,004 ml) se cargó con K_2CO_3 (129 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite como EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (46 mg, 99 % de rendimiento), que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 248,1.

Intermedio 12e:

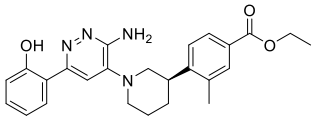
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 12d (98 mg, 0,47 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (115 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27-1,35 (3H, m), 1,54-1,65 (1H, m), 1,80-1,86 (1H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,61-2,76 (2H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 4,25-4,34 (2H, m), 6,06-6,18 (2H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,71-7,79 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 375,1.

Intermedio 12f:

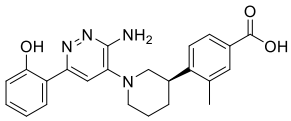
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 12e (70 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (44,2 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24-1,35 (3H, m), 1,37-1,46 (1H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,70-2,80 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,58 (1H, s), 4,24-4,35 (2H, m), 6,10-6,35 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 7,89-7,94 (1H, m), 13,92-14,34 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 433,2.

Intermedio 12g:

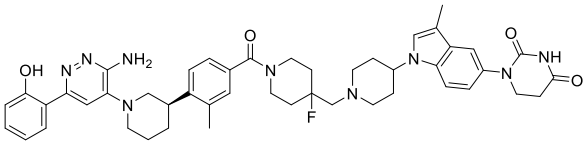
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 12f (68 mg, 0,16 mmol). La filtración dio el compuesto del título (60 mg, 94 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES$^-$) [M–H]$^-$ = 403,2.

EJEMPLO 12:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

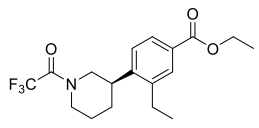


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (34,0 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 1k (91 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,8 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61-1,82 (3H, m), 1,84-1,91 (4H, m), 1,92-2,05 (5H, m), 2,22-2,25 (3H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 2,40-2,42 (3H, m), 2,42-2,46 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 2,69-2,78 (3H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,42-3,65 (3H, m), 3,77 (2H, s), 4,18-4,34 (2H, m), 6,27 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,05 (1H, dd), 7,24 (3H, s), 7,31 (1H, s), 7,37-7,42 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,90-7,99 (1H, m), 10,24 (1H, s), 13,98-14,55 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 828,4.

EJEMPLO 13

Intermedio 13a:

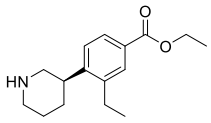
(*R*)-3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo



Una solución de Intermedio 12b (100 mg, 0,24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,96 mg, 0,01 mmol), Cs_2CO_3 (239 mg, 0,73 mmol) y THF (735 µl) se colocó bajo N_2. Se añadió Et_3B (490 µl, 0,49 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (64 mg, 73 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,21-1,32 (3H, m), 1,42 (3H, t), 1,66-1,93 (2H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,68-2,86 (3H, m), 3,00-3,13 (1H, m), 3,16-3,28 (1H, m), 3,96-4,21 (1H, m), 4,35-4,45 (2H, m), 4,55-4,76 (1H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,86-7,90 (1H, m), 7,91-7,94 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H_3O]^+$ = 376,0.

Intermedio 13b:

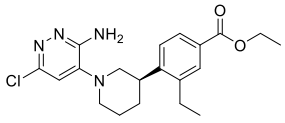
(*R*)-3-etil-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 12d a partir del Intermedio 13a (64 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (46 mg, 99 % de rendimiento), el cual se llevó adelante sin purificación. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 262,3.

Intermedio 13c:

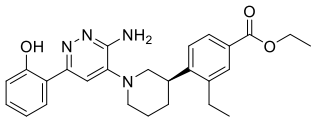
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 13b (46,8 mg, 0,18 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (69,0 mg, 99 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 389,1.

Intermedio 13d:

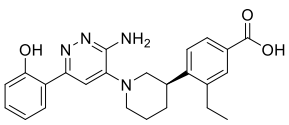
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 13c (69 mg, 0,14 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (32,7 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 (4H, d), 1,32 (4H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,71-2,85 (3H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 4,24-4,39 (2H, m), 6,10-6,34 (2H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,43-7,57 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 7,87-7,96 (1H, m), 13,84-14,51 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 447,2.

Intermedio 13e:

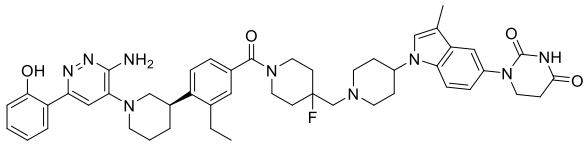
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 13d (32,7 mg, 0,07 mmol). La filtración dio el compuesto del título (29,6 mg, 94 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,2.

EJEMPLO 13:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

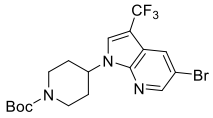


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 13e (30 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 1k (77 mg, 0,09 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9,8 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,16-1,23 (3H, m), 1,62-1,83 (4H, m), 1,84-1,91 (4H, m), 1,91-2,07 (5H, m), 2,23 (3H, s), 2,34-2,46 (3H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 2,77-2,85 (1H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,09-3,23 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,73-3,82 (2H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 6,18-6,34 (2H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 7,03-7,10 (1H, m), 7,21-7,28 (3H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,89-7,98 (1H, m), 10,21-10,28 (1H, m), 13,82-14,56 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 842,3.

EJEMPLO 14

Intermedio 14a:

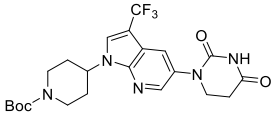
4-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,89 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (651 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,95 (4H, br s), 2,80-3,06 (2H, m), 4,04-4,22 (2H, m), 4,82-5,01 (1H, m), 8,25 (1H, d), 8,49-8,53 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M–tBu+2H]$^+$ = 391,5.

Intermedio 14b:

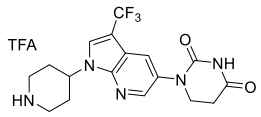
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1h del Intermedio 14a (628 mg, 1,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (296 mg, 44 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 (9H, s), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,78 (2H, t), 2,91-3,07 (2H, m), 3,86 (2H, t), 4,14 (2H, br s), 4,95 (1H, tt), 8,06 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,48 (1H, s), 10,45 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+Na]$^+$ = 504,1.

Intermedio 14c:

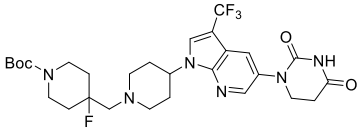
1-(1-(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 14b (296 mg, 0,61 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (318 mg, 100 %) en la forma de una sal de TFA como un sólido blanco. *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 380,0.

Intermedio 14d:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

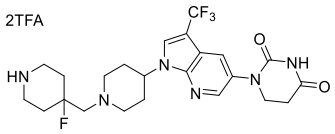


Preparado con un método análogo al Intermedio 6g del Intermedio 6f (162 mg, 0,44 mmol) y el Intermedio 14c (200 mg, 0,40 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (79 mg, 33 %) como un sólido marrón, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,53-1,71 (2H, m), 1,79-1,97 (4H, m), 2,12-2,24 (2H, m), 2,39 (2H, br t),

2,57-2,66 (2H, m), 2,78 (2H, t), 3,06 (4H, br d), 3,74 (2H, br d), 3,86 (2H, t), 4,68-4,76 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,46 (1H, s), 10,45 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 619,2.

Intermedio 14e:

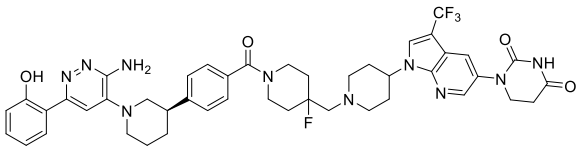
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 14d (79 mg, 0,13 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg, 98 %) en la forma de una sal *bis*(ácido trifluoroacético) como un sólido blanquecino después de la liofilización. *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 519,1.

EJEMPLO 14:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



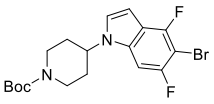
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (19 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 14e (36 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente

de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (27 mg, 60 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64-1,84 (3H, m), 1,85-2,06 (7H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,36-2,47 (1H, m), 2,58-2,90 (7H, m), 3,02-3,28 (5H, m), 3,59 (3H, br d), 3,86 (2H, t), 4,19-4,36 (1H, m), 4,65-4,85 (1H, m), 6,33-6,50 (2H, m), 6,86-6,95 (2H, m), 7,26 (1H, t), 7,36-7,49 (4H, m), 7,55 (1H, s), 7,89 (1H, br d), 8,05 (1H, d), 8,41 (2H, d), 10,45 (1H, s), 12,50-14,21 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 869,2.

EJEMPLO 15

Intermedio 15a:

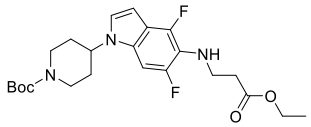
4-(5-bromo-4,6-difluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-4,6-difluoro-1*H*-indol (700 mg, 3,02 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (495 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,78-1,88 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,95 (2H, br s), 4,13 (2H, br d), 4,58 (1H, tt), 6,58 (1H, d), 7,65-7,70 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M–tBu+2H]^+$ = 360,8.

Intermedio 15b:

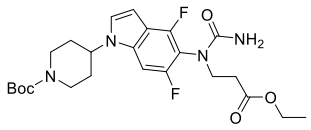
4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4,6-difluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3b a partir del Intermedio 15a (446 mg, 1,12 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (422 mg, 83 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12-1,18 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,78 (2H, qd), 1,91 (2H, br d), 2,49-2,50 (2H, m), 2,85-3,02 (2H, m), 3,38 (2H, q), 3,96-3,98 (1H, m), 4,02 (1H, q), 4,07-4,16 (2H, m), 4,27-4,37 (1H, m), 4,45 (1H, tt), 6,38 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+Na]^+$ =475,1.

Intermedio 15c:

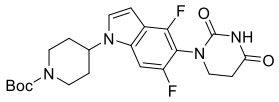
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4,6-difluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 15b (422 mg, 0,93 mmol) para dar el compuesto del título (462 mg, 100 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =496,8.

Intermedio 15d:

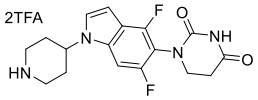
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4,6-difluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 15c (462 mg, 0,93 mmol) para dar el compuesto del título (236 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,79-1,95 (4H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 2,96 (2H, br s), 3,66-3,75 (2H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 4,58 (1H, tt), 6,59 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,65 (1H, d), 10,55 (1H, s); *m/z* (ES$^-$) $[M–H]^-$ = 447,3.

Intermedio 15e:

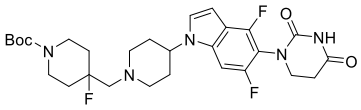
1-(4,6-difluoro-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 15d (236 mg, 0,53 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título. (288 mg, 95 %) en la forma de una sal bis(ácido trifluoroacético) como un blanco sólido.^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,07-2,19 (4H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,47 (2H, br d), 3,64-3,74 (2H, m), 4,65-4,74 (1H, m), 6,63 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,52 (1H, br d), 8,74 (1H, br d), 10,54 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =349,1.

Intermedio 15f:

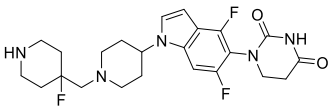
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4,6-difluoro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g del Intermedio 15e (214 mg, 0,45 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (125 mg, 49 %) como un sólido blanco después de la liofilización. *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 586,1.

Intermedio 15g:

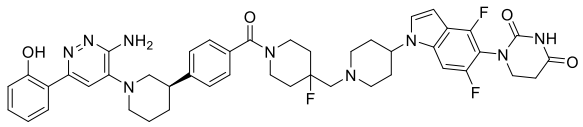
1-(4,6-difluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 15f (125 mg, 0,22 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (56 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,55-1,69 (2H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,87 (2H, br s), 1,91-2,05 (2H, m), 2,38 (2H, br t), 2,51-2,60 (2H, m), 2,70-2,82 (6H, m), 3,01 (2H, br d), 3,63-3,75 (2H, m), 4,30-4,39 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,52 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =463,9.

EJEMPLO 15:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

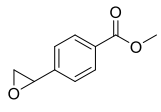


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (23 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 15g (27 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RP-HPLC (gradiente de elución: 20 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (18 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63-2,05 (12H, m), 2,42 (2H, br t), 2,59-2,68 (2H, m), 2,74 (3H, br dd), 2,77-2,86 (1H, m), 3,04 (2H, br d), 3,11-3,27 (4H, m), 3,55 (2H, br d), 3,64-3,76 (2H, m), 4,35 (2H, br t), 6,29 (2H, s), 6,58 (1H, d), 6,84-6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,36-7,41 (2H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,94 (1H, d), 10,54 (1H, br s), 13,85-14,54 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 836,6.

EJEMPLO 16

Intermedio 16a:

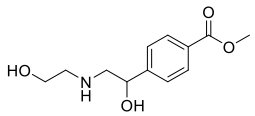
4-(oxiran-2-il)benzoato de metilo



Se añadió *m*-CPBA (6,08 g, 24,66 mmol) a una solución de metil 4-vinolbenzoato (2,00 g, 12,33 mmol) en DCM (62 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de $NaHCO_3$ ac. sat. y una solución de $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (1:1, 2x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,77 g, 81 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,79 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 3,88-3,94 (4H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,98-8,05 (2H, m).

Intermedio 16b:

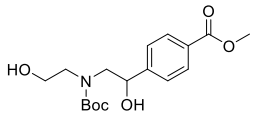
4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxietil)amino)etil)benzoato de metilo



Una solución de Intermedio 16a (1,06 g, 5,95 mmol) y etanolamina (3,60 ml, 59,49 mmol) en THF (4,33 ml) se agitó a t.a. durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de $NaHCO_3$ sat. ac. y salmuera (1:1). La mezcla resultante se extrajo con DCM (6x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,13 g, 80 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,53 (3H, br s), 2,77 (1H, dd), 2,82-2,88 (2H, m), 2,95 (1H, dd), 3,72 (2H, t), 3,93 (3H, s), 4,82 (1H, dd), 7,44-7,49 (2H, m), 8,01-8,06 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 240,1.

Intermedio 16c:

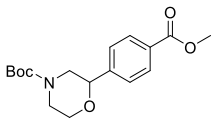
rac-metil 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(2-hidroxietil)amino)-1-hidroxietil)benzoato



Se añadieron Boc_2O (0,44 ml, 1,89 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2,06 mmol) a una solución del Intermedio 16b (0,41 g, 1,72 mmol) en DCM (7,9 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una mezcla de $NaHCO_3$ sat. ac. y salmuera (1:1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,53 g, 92 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 3,01-4,05 (11H, m), 5,04-5,20 (1H, m), 7,46 (2H, br d), 8,02 (2H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 362,1.

Intermedio 16d:

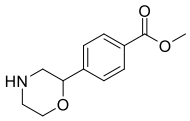
rac-terc-butilo 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)morfolina-4-carboxilato



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,91 ml, 4,70 mmol) a una solución del Intermedio 16c (1,23 g, 3,61 mmol), PPh_3 (1,28 g, 4,88 mmol) y NEt_3 (1,26 ml, 9,03 mmol) en MTBE (15,9 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. y a t.a. durante 16 h y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,55 g, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (9H, s), 2,82 (1H, br dd), 3,08 (1H, br s), 3,71 (1H, td), 3,83-4,36 (6H, m), 4,45-4,56 (1H, m), 7,48 (2H, d), 8,06 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 222,1.

Intermedio 16e:

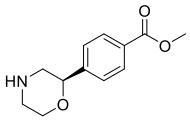
rac-metil 4-(morfolin-2-il)benzoato



Se añadió TFA (0,8 ml) a una solución del Intermedio 16d (0,15 g, 1,70 mmol) en DCM (3,8 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml). Se añadió $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,10 g, 98 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,85 (1H, br s), 2,76 (1H, dd), 2,87-2,94 (1H, m), 2,96-3,04 (1H, m), 3,09 (1H, dd), 3,79 (1H, td), 3,92 (3H, s), 4,06 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 7,41-7,47 (2H, m), 8,00-8,05 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 222,1.

Intermedio 16f:

(*R*)-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

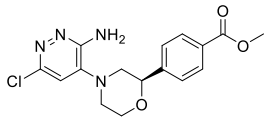


El Intermedio 16e (0,45 g, 2,01 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las condiciones SFC detalladas a continuación: Columna: Chiralpak ID, 21 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: 25 % de MeOH con 0,2 % de

NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 100 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó en segundo lugar de la columna (0,14 g, 31 % de rendimiento, 95 % ee) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,45 (1H, dd), 2,58-2,78 (3H, m), 2,95 (1H, dd), 3,60 (1H, td), 3,83 (3H, s), 3,86-3,91 (1H, m), 4,45 (1H, dd), 7,46 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 222,1.

Intermedio 16g:

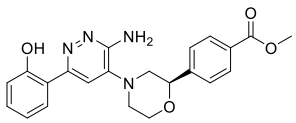
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 16f (138 mg, 0,62 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,73 (1H, dd), 2,92 (1H, td), 3,43-3,53 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,00 (1H, td), 4,24 (1H, dt), 4,78 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,07 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 349,1.

Intermedio 16h:

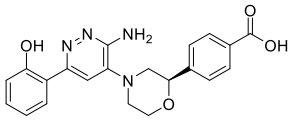
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 16g (218 mg, 0,62 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 50 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (150 mg, 59 % en 2 etapas) como un sólido naranja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,86 (1H, dd), 3,01 (1H, td), 3,50-3,59 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,05 (1H, td), 4,29 (1H, dd), 4,83 (1H, dd), 4,90 (2H, s), 6,88-6,94 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,28-7,32 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,58 (1H, dd), 8,10 (2H, d), 13,21-14,10 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 407,3.

Intermedio 16i:

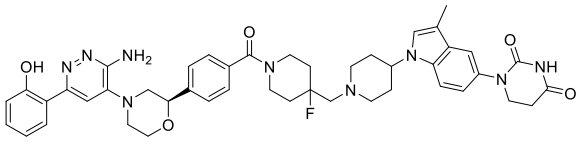
Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 16h (145 mg, 0,36 mmol). La mezcla se acidificó con 1 M de HCl ac. a pH 4. Un precipitado formado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua H_2O y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (76 mg, 54 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,85 (1H, br t), 3,08 (1H, br t), 3,45-3,92 (3H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,11 (1H, br dd), 4,93 (1H, dd), 6,95 (1H, t), 7,05 (1H, d), 7,36 (1H, br t), 7,41-7,79 (6H, m), 7,95 (2H, d), 12,14-13,69 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 393,2.

EJEMPLO 16:

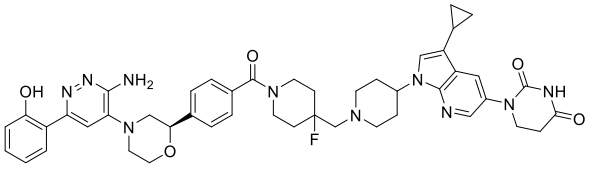
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1k (50 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,1 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,95 (1H, br d), 1,61-2,01 (8H, m), 2,22 (3H, s), 2,39 (2H, br t), 2,57-2,66 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,78 (1H, br t), 2,84-2,92 (1H, m), 3,02 (2H, br d), 3,06-3,18 (1H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,47 (1H, br d), 3,56 (1H, br d), 3,75 (2H, t), 3,99-4,13 (2H, m), 4,19-4,37 (2H, m), 4,87 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,40-7,48 (3H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,22 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 816,4.

EJEMPLO 17:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



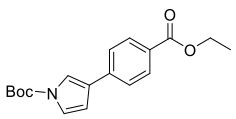
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y. Intermedio 7g (33 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC

(gradiente de elución: 35 a 70 % de MeCN/agua con 0,1 % de NH_4OH y 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,82-0,89 (2H, m), 1,64-2,11 (9H, m), 2,36 (2H, br t), 2,57-2,67 (2H, m), 2,74-2,84 (3H, m), 2,89 (1H, td), 3,04 (2H, br d), 3,10-3,62 (5H, m), 3,82 (2H, t), 4,03-4,15 (2H, m), 4,27 (1H, br d), 4,55-4,66 (1H, m), 4,89 (1H, br d), 6,48 (2H, s), 6,84-6,92 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,41-7,47 (3H, m), 7,51-7,61 (3H, m), 7,89-8,00 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,84-14,68 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 843,5.

EJEMPLO 18

Intermedio 18a:

3-(4-(etoxicarbonil)fenil)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo

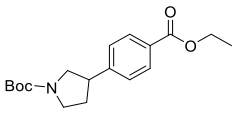


Se añadió 2 M K_2CO_3 ac. (5,32 ml, 10,63 mmol) a una solución de 4-bromobenzoato de etilo (0,81 mg, 3,54 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,04 g, 3,54 mmol) en 1,4-dioxano (17,7 ml). La mezcla se esparció con N_2 durante 1 min. Se añadió Pd(dppf)Cl_2·DCM (0,15 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 40 min. Después de enfriar a t.a. la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,93 g, 83 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR

($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, t), 1,64 (9H, s), 4,39 (2H, q), 6,59 (1H, dd), 7,29-7,35 (1H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 8,00-8,08 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 216,1.

Intermedio 18b:

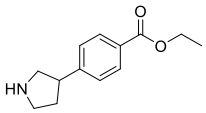
rac-terc-butilo 3-(4-(etoxicarbonil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato



Se añadió Pd/C (215 mg, 0,20 mmol, 10 % de Pd) a una solución del Intermedio 18a (318 mg, 1,01 mmol) en etanol (6,7 ml). La mezcla se esparció con H_2 durante 5 min. Se agitó bajo una atmósfera de H_2 a t.a. durante 80 min. La mezcla se roció con N_2 durante 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (289 mg, 90 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, t), 1,50 (9H, br s), 1,96-2,06 (1H, m), 2,31 (1H, br d), 3,28-3,51 (3H, m), 3,54-3,72 (1H, m), 3,78-3,95 (1H, m), 4,39 (2H, q), 7,30-7,36 (2H, m), 8,02 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 342,1.

Intermedio 18c:

rac-etil 4-(pirrolidin-3-il)benzoato



Se añadió TFA (0,73 ml, 9,55 mmol) a una solución del Intermedio 18b (280 mg, 0,88 mmol) en DCM (2,2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, y se concentró a

presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (183 mg, 95 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, t), 1,90 (1H, dq), 2,30 (1H, dtd), 2,92 (1H, dd), 3,04 (1H, br s), 3,15 (1H, dt), 3,20-3,27 (1H, m), 3,32 (1H, quin), 3,43 (1H, dd), 4,39 (2H, q), 7,33 (2H, d), 8,00 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 220,1.

Intermedio 18d:

(*R**)-4-(pirrolidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 1)

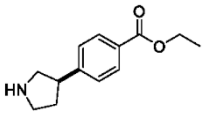
((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

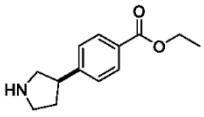
Intermedio 18e:

(*R**)-4-(pirrolidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1



Isómero 2

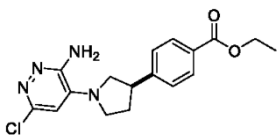
El Intermedio 18c (1,05 g, 4,79 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak ID, 21 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: 15 % de MeOH con 0,2 % de ácido fórmico en $scCO_2$; tasa de flujo: 75 ml/min; BPR: 100 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el Isómero 1 que eluyó primero de la columna (0,26 g, 24 % de rendimiento, 90 % ee) como

un sólido blanquecino y el Isómero 2 que eluyó segundo de la columna (0,23 g, 22 % de rendimiento, 89 % ee) como un sólido blanquecino. Isómero 1: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,30 (3H, t), 1,62-1,74 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,57-2,73 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,51 (1H, br s), 4,28 (2H, q), 7,40 (2H, d), 7,86 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 220,1. Isómero 2: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,30 (3H, t), 1,62-1,74 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,57-2,73 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,51 (1H, br s), 4,28 (2H, q), 7,40 (2H, d), 7,86 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 220,1.

Intermedio 18f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



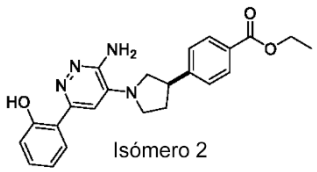
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 18e (234 mg, 1,07 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite marrón como una mezcla con 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,36-1,40 (3H, m), 2,18 (1H, br d), 2,43-2,53 (1H, m), 3,51-3,60 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 4,40 (2H, q), 4,71 (2H, br s), 6,42 (1H, s), 7,35 (2H, d), 8,01-8,09 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 347,2.

Intermedio 18g:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



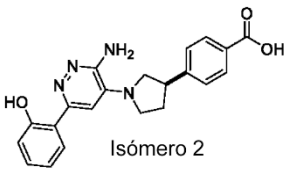
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 18f (370 mg, 1,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 50 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (99 mg, 23 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,40-1,45 (3H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,51 (1H, td), 3,56-3,64 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,37-4,45 (2H, m), 4,61 (2H, br s), 6,87-6,92 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 7,26-7,31 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,60 (1H, dd), 8,05-8,10 (2H, m), 11,78-14,10 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 405,3.

Intermedio 18h:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



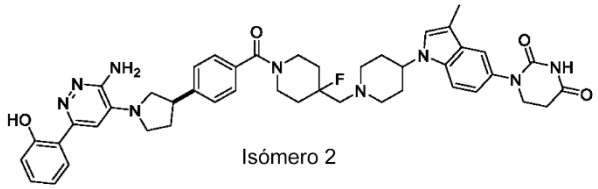
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 18g (99 mg, 0,24 mmol). La mezcla se acidificó con 1 M de HCl ac. a pH 1. Un precipitado formado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua H_2O y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (57 mg, 62 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,02-2,13 (1H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,68 (2H, br t), 3,78-3,86 (1H, m), 3,91 (1H, br dd), 6,03 (2H, br s), 6,83-6,90 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,21-7,27 (1H, m), 7,54 (2H, d), 7,90-7,98 (3H, m), 13,03-14,28 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,2.

EJEMPLO 18:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 18h (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1k (53 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,9 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63-1,91 (5H, m), 1,92-2,03 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,36-2,46 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,04 (2H, br d), 3,07-3,28 (2H, m), 3,43-3,61 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,77

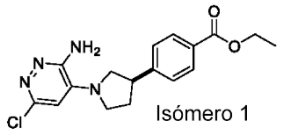
(2H, t), 3,79-3,85 (1H, m), 3,89 (1H, dd), 4,10-4,45 (2H, m), 5,99 (2H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,11 (1H, s), 7,19-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,38-7,44 (3H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,24 (1H, br s), 14,38-15,21 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 800,5.

EJEMPLO 19

Intermedio 19a:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

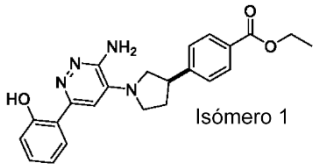
Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 18d (50 mg, 0,23 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite marrón como una mezcla con 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR $CDCl_3$): δ 1,36-1,40 (3H, m), 2,18 (1H, br d), 2,43-2,53 (1H, m), 3,51-3,60 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 4,40 (2H, q), 4,71 (2H, br s), 6,42 (1H, s), 7,35 (2H, d), 8,01-8,09 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 347,2.

Intermedio 19b:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoato de etilo

(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

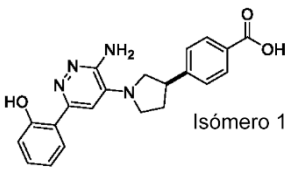


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 19a (79 mg, 0,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (37 mg, 40 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR $CDCl_3$): δ 1,40-1,45 (3H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,51 (1H, td), 3,56-3,64 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,37-4,45 (2H, m), 4,61 (2H, br s), 6,87-6,92 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 7,26-7,31 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,60 (1H, dd), 8,05-8,10 (2H, m), 11,78-14,10 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 405,3.

Intermedio 19c:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



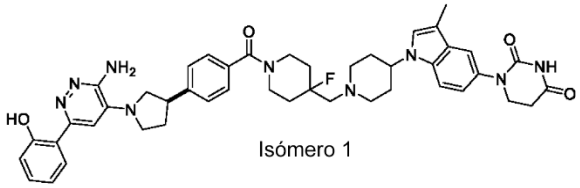
Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 19b (37 mg, 0,09 mmol). La mezcla se acidificó con 1 M de HCl ac. a pH 1. Un precipitado formado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua H_2O y se secó *in vacuo*

para dar el compuesto del título (13 mg, 38 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,02-2,13 (1H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,68 (2H, br t), 3,78-3,86 (1H, m), 3,91 (1H, br dd), 6,03 (2H, br s), 6,83-6,90 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,21-7,27 (1H, m), 7,54 (2H, d), 7,90-7,98 (3H, m), 13,03-14,28 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 377,2.

EJEMPLO 19:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



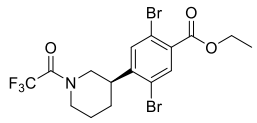
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 19c (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 1k (34 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 30 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,7 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63-1,91 (5H, m), 1,92-2,03 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,36-2,46 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,04 (2H, br d), 3,07-3,28 (2H, m), 3,43-3,61 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,77 (2H, t), 3,79-3,85 (1H, m), 3,89 (1H, dd), 4,10-4,45 (2H, m), 5,99 (2H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,11 (1H, s), 7,19-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,38-7,44 (3H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,24 (1H, br s), 14,38-15,21 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 800,5.

EJEMPLO 20

Intermedio 20a:

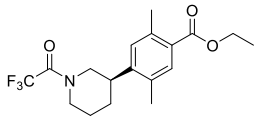
(*R*)-2,5-dibromo-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo



El Intermedio 12a (4,00 g, 12,15 mmol), NBS (5,40 g, 30,37 mmol), $FeCl_3$ (4,93 g, 30,37 mmol) y MeCN (24,29 ml) se dividieron uniformemente entre ocho viales, se colocaron bajo atmósfera de N_2, se sellaron, y se agitaron a 100 °C durante 16 h. Al finalizar, las reacciones se combinaron y se concentraron sobre celite. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (800 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,43 (3H, t), 1,66 - 1,82 (2H, m), 1,91 - 2,05 (1H, m), 2,08 - 2,23 (1H, m), 2,67 - 2,87 (1H, m), 3,06 - 3,36 (2H, m), 4,04 - 4,17 (1H, m), 4,42 (2H, d), 4,62 - 4,80 (1H, m), 7,50 (1H, d), 8,05 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,8.

Intermedio 20b:

(*R*)-2,5-dimetil-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo

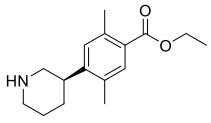


Una solución de Intermedio 20a (487 mg, 1,00 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (116 mg, 0,10 mmol), Me_4Sn (1073 mg, 6,00 mmol) y tolueno (4,0 ml) se colocó bajo N_2 y se calentó

a 130 °C durante 16 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (320 mg, 90 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (3H, t), 1,67 - 1,78 (1H, m), 1,78 - 1,89 (1H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,34 - 2,41 (3H, m), 2,58 (3H, s), 2,70 - 2,88 (1H, m), 2,90 - 3,04 (1H, m), 3,11 - 3,26 (1H, m), 4,09 - 4,19 (1H, m), 4,32 - 4,44 (2H, m), 4,57 - 4,76 (1H, m), 7,00 - 7,09 (1H, m), 7,72 - 7,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–EtO]^+$ = 312,3.

Intermedio 20c:

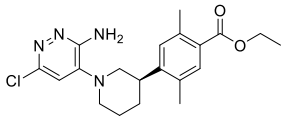
(*R*)-2,5-dimetil-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 12d a partir del Intermedio 20b (320 mg, 0,90 mmol) para dar el compuesto del título (234 mg, 100 %) como un sólido amarillo, que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 262,5.

Intermedio 20d:

(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoato de etilo

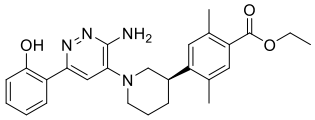


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 20c (230 mg, 0,88 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (367 mg, 1,76 mmol). La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (228 mg, 67 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 (3H, s), 1,53 - 1,67 (1H, m), 1,77 - 1,97 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,60 - 2,69 (1H, m), 2,70 - 2,81 (1H, m), 3,14 - 3,25 (1H, m), 3,36 - 3,53 (2H, m), 4,19 - 4,36 (2H, m), 6,02 - 6,24 (2H, m), 6,90 - 7,03 (1H, m), 7,18 - 7,31 (1H, m), 7,58 - 7,69 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 389,5.

Intermedio 20e:

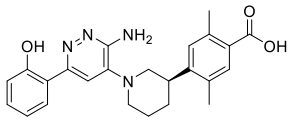
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 20d (121 mg, 0,88 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (170 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ d 1,31 (3H, s), 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,83 - 1,95 (2H, m), 1,97 - 2,04 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,49 - 2,50 (3H, m), 2,67 - 2,78 (1H, m), 2,82 - 2,91 (1H, m), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,42 - 3,50 (1H, m), 3,52 - 3,64 (1H, m), 4,23 - 4,33 (2H, m), 6,23 - 6,32 (2H, m), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,26 - 7,30 (1H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,90 - 7,96 (1H, m), 14,10 - 14,38 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 447,2.

Intermedio 20f:

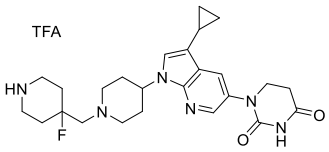
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoico



Una solución de Intermedio 20e (170 mg, 0,38 mmol), EtOH (2,5 ml), y 1 M de NaOH ac. (2,5 ml, 2,50 mmol) se agitó a 50 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y se acidificó con 1 M de HCl ac. (2,5 ml). La suspensión resultante se centrifugó y se decantó para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,78 (1H, m), 1,83 - 2,08 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,48 - 2,50 (3H, m), 2,81 - 2,97 (1H, m), 2,97 - 3,10 (1H, m), 3,13 - 3,26 (2H, m), 3,54 - 3,68 (1H, m), 3,69 - 3,88 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,00 - 7,05 (1H, m), 7,05 - 7,19 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,47 - 7,57 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 - 7,72 (1H, m), 12,37 - 12,93 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 419,5.

Intermedio 20g:

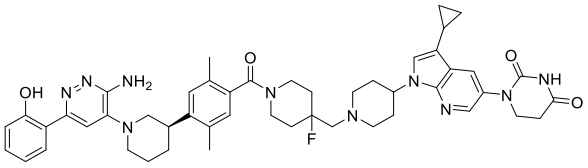
1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 7f (1,00 mg, 1,76 mmol), que dio el compuesto del título (1,62 g, 100 %) en la forma de una sal tetrakis(ácido trifluoroacético) como un sólido marrón *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 469,3.

EJEMPLO 20:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

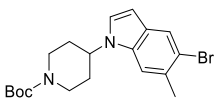


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 20f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22,1 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,6 mg, 32 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,69 (2H, m), 0,83 - 0,91 (2H, m), 1,63 - 1,77 (3H, m), 1,85 - 2,02 (9H, m), 2,16 - 2,23 (4H, m), 2,32 - 2,34 (3H, m), 2,39 - 2,41 (3H, m), 2,76 - 2,79 (2H, m), 2,90 - 3,04 (3H, m), 3,16 - 3,21 (2H, m), 3,48 - 3,71 (5H, m), 3,80 - 3,83 (2H, m), 6,89 - 6,98 (3H, m), 6,96 - 7,04 (2H, m), 7,19 - 7,26 (2H, m), 7,27 - 7,37 (2H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,50 - 7,59 (1H, m), 7,73 - 7,81 (2H, m), 7,92 - 8,04 (1H, m), 8,15 - 8,25 (1H, m), 10,35 - 10,42 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 869,5.

EJEMPLO 21

Intermedio 21a:

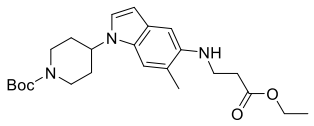
4-(5-bromo-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-6-metil-1*H*-indol (3,00 g, 14,28 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) dio un sólido blanco impuro. La trituración con Et_2O, la filtración a través de celite, y la concentración dieron el compuesto del título (1,05 g, 19 %) como sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,74 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 1,98 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,85 - 3,05 (2H, m), 4,03 - 4,22 (2H, m), 4,45 - 4,62 (1H, m), 6,37 - 6,46 (1H, m), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,55 - 7,63 (1H, m), 7,72 - 7,82 (1H, m); *m/z* (ES^+) [M–*t*Bu+2H]+.= 337,0.

Intermedio 21b:

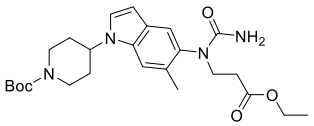
4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3b a partir del Intermedio 21a (1,03 g, 2,62 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,840 g, 75 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 374,2.

Intermedio 21c:

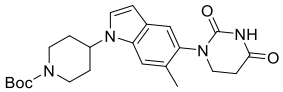
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 21b (840 mg, 1,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título (924 mg, 100 %) como espuma blanca, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =473,3.

Intermedio 21d:

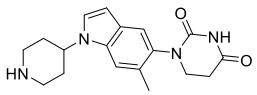
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 21c (924 mg, 1,96 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (590 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,57 (1H, s), 1,75 - 1,87 (2H, m), 1,88 - 1,97 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,82 - 3,09 (2H, m), 3,37 - 3,49 (2H, m), 3,58 - 3,69 (1H, m), 4,03 - 4,22 (2H, m), 4,48 - 4,58 (1H, m), 6,29 - 6,45 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,44 (1H, s), 10,01 - 10,50 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 371,1.

Intermedio 21e:

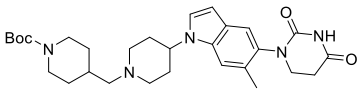
1-(6-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 21d (590 mg, 1,38 mmol). El producto crudo se suspendió en 3:1 $CHCl_3$/IPA, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, 58 %) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 327,1.

Intermedio 21f:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

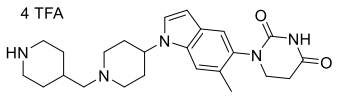


Una solución del Intermedio 21e (100 mg, 0,31 mmol), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0,46 mmol), NaOAc (126 mg, 1,53 mmol) y THF (3,06 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., $NaBH(OAc)_3$ (195 mg, 0,92 mmol) se añadió, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Las extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 de EtOAc/ETOH] en hexano) proporcionó el compuesto del título, (33 mg, 21 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 - 1,03 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,66 - 1,76 (3H, m), 1,92 - 2,04 (3H, m), 2,11 - 2,18 (2H, m), 2,19 - 2,23 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,68 - 2,78 (3H, m), 2,96 - 3,03 (2H, m), 3,37 - 3,40 (1H, m), 3,50 - 3,60 (1H, m), 3,72 - 3,82 (1H, m),

3,87 - 3,99 (2H, m), 4,27 - 4,37 (2H, m), 6,32 - 6,46 (1H, m), 7,39 - 7,44 (2H, m), 7,46 - 7,52 (1H, m), 10,21 - 10,28 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,6.

Intermedio 21g:

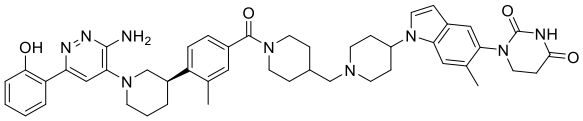
1-(6-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 21f (33,2 mg, 0,06 mmol) para dar el compuesto del título (22 mg, 81 %) en la forma de una sal *tetrakis*(ácido trifluoroacético), como un sólido marrón, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 424,3.

EJEMPLO 21:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



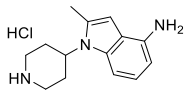
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 21g (19,3 mg, 0,3 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9,1 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,06 - 1,15 (2H, m), 1,65

- 1,75 (2H, m), 1,86 - 1,91 (2H, m), 1,93 - 1,97 (4H, m), 1,98 - 2,05 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,41 (4H, s), 2,71 - 2,77 (5H, m), 3,01 (4H, br d), 3,47 - 3,51 (1H, m), 3,55 (2H, br d), 3,58 - 3,62 (1H, m), 3,69 - 3,73 (1H, m), 3,74 - 3,79 (1H, m), 4,26 - 4,40 (2H, m), 4,42 - 4,53 (1H, m), 6,24 - 6,31 (2H, m), 6,39 - 6,43 (1H, m), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,41 - 7,44 (2H, m), 7,45 - 7,49 (1H, m), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,91 - 7,97 (1H, m), 10,20 - 10,28 (1H, m) (-OH no se observó); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 810,6.

EJEMPLO 22

Intermedio 22a:

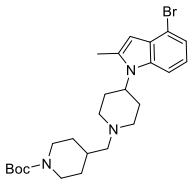
4-bromo-2-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol



A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (0,252 g, 1,2 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,670 g, 2,40 mmol) y Cs_2CO_3 (0,782 g, 2,40 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo crudo se añadieron MeOH (2 ml) y 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol). La solución resultante se agitó a t.a. durante 3 h, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título en la forma de una sal de clorhidrato (0,074 g, 21 %) como un sólido rosa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 293,0.

Intermedio 22b:

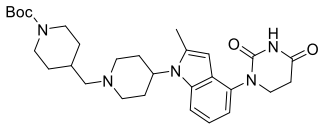
4-((4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d a partir del Intermedio 22a (74 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) e IPA (0,5 ml). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,100 g, 81 %) como un aceite amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 490,3.

Intermedio 22c:

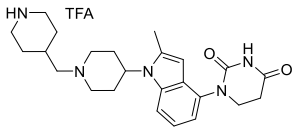
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 22b (100 mg, 0,20 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (69,8 mg, 0,61 mmol), Cs_2CO_3 (133 mg, 0,41 mmol), $Pd(dba)_2$ (11,7 mg, 0,02 mmol) y EPhos (21,8 mg, 0,04 mmol). El vial se purgó con N_2. Se añadió 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se purgó con N_2. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,037 g, 35 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,4.

Intermedio 22d:

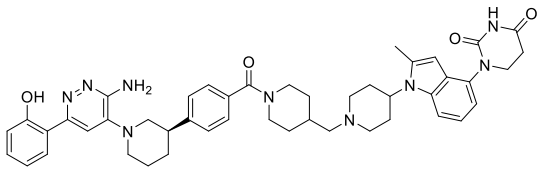
1-(2-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 22c (2,399 g, 4,58 mmol). La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un sólido gris en la forma de una sal de *tetrakis*(ácido trifluoroacético). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 - 1,49 (2H, m), 1,93 - 2,08 (4H, m), 2,14 - 2,31 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,75 (2H, t), 2,78 - 2,99 (4H, m), 3,05 - 3,14 (2H, m), 3,17 - 3,30 (2H, m), 3,35 (2H, br d), 3,70 - 3,78 (4H, m), 4,62 (1H, br t), 6,19 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,03 (1H, t), 7,67 (1H, br d), 8,56 (1H, br d), 8,83 (1H, br d), 10,09 (1H, br s), 10,31 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 424,3.

EJEMPLO 22:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

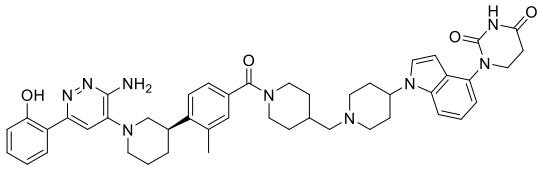


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 22d (22,5 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante

RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10,3 mg, 51 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,22 (2H, m), 1,61 - 2,08 (10H, m), 2,11 - 2,35 (2H, m), 2,44 (4H, s), 2,59 - 2,66 (1H, m), 2,68 - 2,77 (4H, m), 2,78 - 2,86 (2H, m), 2,96 - 3,19 (4H, m), 3,52 - 3,59 (2H, m), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,72 - 3,78 (2H, m), 4,19 - 4,38 (1H, m), 4,41 - 4,62 (1H, m), 6,13 - 6,18 (1H, m), 6,23 - 6,34 (2H, m), 6,84 - 6,93 (3H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,33 - 7,39 (2H, m), 7,42 - 7,46 (2H, m), 7,47 - 7,52 (1H, m), 7,54 - 7,59 (1H, m), 7,88 - 7,98 (1H, m), 10,23 - 10,36 (1H, m)(-OH no informado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 796,6.

EJEMPLO 23:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



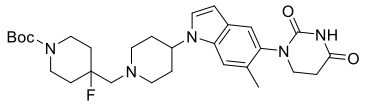
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 10e (31,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,6 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 - 1,20 (2H, m), 1,60 - 1,78 (2H, m), 1,81 - 1,92 (3H, m), 1,92 - 2,06 (6H, m), 2,11 - 2,34 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,72 - 2,79 (3H, m), 2,82 - 2,89 (1H, m), 2,96 - 3,10 (3H, m), 3,37 - 3,41 (2H, m), 3,47 - 3,51 (1H, m), 3,56 - 3,62 (1H, m), 3,63 - 3,71 (1H, m), 3,75 - 3,81 (2H, m), 4,29 - 4,58 (2H, m), 6,23 - 6,30 (2H, m), 6,38 - 6,45 (1H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,93 - 6,98 (1H, m), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,18 - 7,21 (2H,

m), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,49 - 7,53 (2H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 7,90 - 7,98 (1H, m), 10,27 - 10,37 (1H, m), 13,10 - 14,68 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 796,5.

EJEMPLO 24

Intermedio 24a:

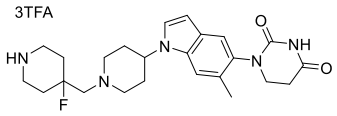
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 21e (160 mg, 0,49 mmol) y el Intermedio 6f (322 mg, 0,88 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (61 mg, 23 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,15 - 1,20 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,55 - 1,69 (3H, m), 1,81 - 1,94 (5H, m), 2,28 (3H, s), 2,38 - 2,44 (2H, m), 2,55 - 2,60 (1H, m), 2,62 - 2,65 (1H, m), 2,68 - 2,81 (2H, m), 3,01 - 3,06 (3H, m), 3,52 - 3,57 (1H, m), 3,72 - 3,80 (3H, m), 4,26 - 4,35 (1H, m), 6,30 - 6,45 (1H, m), 7,42 (2H, br s), 7,46 - 7,50 (1H, m), 10,22 - 10,28 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 542,3.

Intermedio 24b:

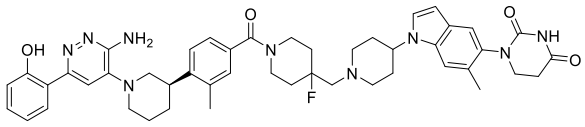
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 24a (60,5 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (83 mg, 94 %) en la forma de una sal *tris*(ácido trifluoroacético) como un sólido marrón. *m/z* (ES $^{+}$) [M+H] $^{+}$ = 442,5.

EJEMPLO 24:

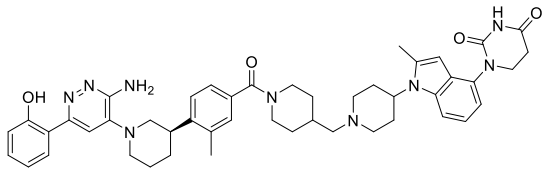
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 24b (23,3 mg, 0,3 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13,8 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,71 (2H, m), 1,72 - 1,81 (1H, m), 1,85 - 2,06 (9H, m), 2,28 (3H, s), 2,35 - 2,39 (1H, m), 2,40 - 2,42 (3H, m), 2,42 - 2,46 (1H, m), 2,54 - 2,58 (2H, m), 2,60 - 2,69 (2H, m), 2,71 - 2,78 (3H, m), 2,84 - 2,92 (1H, m), 3,02 - 3,10 (2H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 3,24 - 3,29 (1H, m), 3,47 - 3,52 (1H, m), 3,53 - 3,58 (1H, m), 3,58 - 3,63 (1H, m), 3,72 - 3,80 (1H, m), 4,13 - 4,37 (2H, m), 6,20 - 6,38 (2H, m), 6,38 - 6,44 (1H, m), 6,85 - 6,93 (2H, m), 7,24 (3H, br s), 7,42 (3H, br s), 7,45 - 7,50 (1H, m), 7,55 - 7,60 (1H, m), 7,89 - 7,97 (1H, m), 10,23 - 10,29 (1H, m), 14,06 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES^{+}) [M+H]$^{+}$ = 828,5.

EJEMPLO 25:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

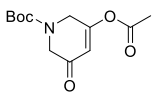


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 22d (21,75 mg, 0,02 mmol) La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,2 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,19 (2H, m), 1,59 - 1,72 (1H, m), 1,73 - 1,81 (3H, m), 1,82 - 1,91 (3H, m), 1,92 - 2,04 (2H, m), 2,10 - 2,18 (2H, m), 2,21 - 2,28 (2H, m), 2,40 - 2,42 (3H, m), 2,43 - 2,45 (3H, m), 2,52 - 2,55 (2H, m), 2,71 - 2,78 (3H, m), 2,83 - 2,91 (1H, m), 2,98 - 3,07 (3H, m), 3,46 - 3,51 (1H, m), 3,57 - 3,61 (1H, m), 3,63 - 3,70 (1H, m), 3,72 - 3,76 (2H, m), 4,15 - 4,32 (1H, m), 4,39 - 4,57 (1H, m), 6,11 - 6,19 (1H, m), 6,22 - 6,32 (2H, m), 6,48 - 6,78 (1H, m), 6,84 - 6,93 (3H, m), 7,00 - 7,10 (1H, m), 7,17 - 7,22 (2H, m), 7,23 - 7,28 (1H, m), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,53 - 7,61 (1H, m), 7,90 - 8,01 (1H, m), 8,19 - 8,33 (1H, m), 10,21 - 10,35 (1H, m), 14,01 - 14,57 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 810,7.

EJEMPLO 26

Intermedio 26a:

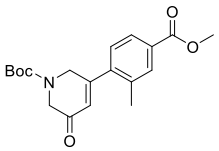
5-acetoxi-3-oxo-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó 3,5-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 46,90 mmol) en DCM (106 ml) con Et_3N (7,19 ml, 51,59 mmol) y cloruro de acetilo (4,00 ml, 56,28 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 M de HCl ac. y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (11,97 g, 100 %), como un aceite marrón que se llevó adelante sin purificación intermedia. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (9H, s), 2,28 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,27 - 4,38 (2H, m), 6,12 - 6,25 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 199,9.

Intermedio 26b:

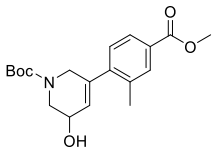
5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



dio el compuesto del título (10,58 g, 66 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (9H, s), 2,40 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,18 - 4,25 (2H, m), 4,36 - 4,47 (2H, m), 6,08 - 6,18 (1H, m), 7,18 - 7,30 (1H, m), 7,88 - 7,93 (1H, m), 7,95 - 7,98 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 246,1.

Intermedio 26c:

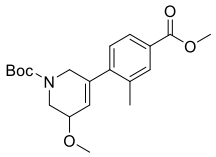
rac-terc-butilo 3-hidroxi-5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato



Una solución del Intermedio 26b (500 mg, 1,45 mmol) en MeOH (14,476 ml) se cargó con $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (701 mg, 1,88 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió $NaBH_4$ (71,2 mg, 1,88 mmol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. y se concentró parcialmente a presión reducida. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 M de HCl ac. y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (471 mg, 94 %), que se llevó adelante sin purificación intermedia. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (9H, s), 2,02 - 2,29 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,61 - 3,68 (1H, m), 3,69 - 3,78 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,05 - 4,20 (1H, m), 4,32 - 4,43 (1H, m), 5,78 - 5,87 (1H, m), 7,17 - 7,23 (1H, m), 7,82 - 7,87 (1H, m), 7,89 - 7,94 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$= 274,1.

Intermedio 26d:

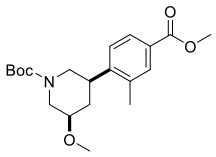
rac-terc-butilo 3-metoxi-5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato



Una solución del Intermedio 26c (900 mg, 2,59 mmol) en THF (12,8 ml) y DMF (4,2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (155 mg, 3,89 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeI (243 µl, 3,89 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 % de LiCl y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (519 mg, 55 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, br s), 2,38 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,60 - 3,74 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,96 - 4,05 (2H, m), 4,06 - 4,19 (1H, m), 5,77 - 5,84 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,80 - 7,88 (1H, m), 7,89 - 7,94 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–tBu–OMe+H]^+$ = 274,3.

Intermedio 26e:

rac-terc-butilo (3*R*,5*R*)-3-metoxi-5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato

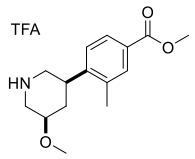


El Intermedio 26d (644 mg, 1,78 mmol) en MeOH (8,9 ml) se colocó bajo atmósfera de N_2. Se añadieron 5 % de Pd $(OH)_{2/C}$ (50 % p/p de agua) (250 mg, 0,18 mmol) y formato de

amonio (562 mg, 8,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a t.a., se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (367 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 (9H, s), 1,61 - 1,76 (1H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,49 - 2,62 (2H, m), 2,89 - 3,03 (1H, m), 3,30 - 3,40 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,03 - 4,25 (1H, m), 4,30 - 4,66 (1H, m), 7,16 - 7,33 (1H, m), 7,87 (2H, s); *m/z* (ES$^+$) [M–*t*Bu+2H]$^+$ = 308,3.

Intermedio 26f:

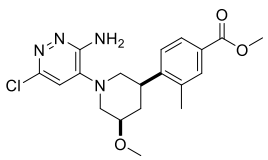
rac-*terc*-butilo (*3R*,*5R*)-3-metoxi-5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 26e (811 mg, 2,23 mmol) para dar el compuesto del título (843 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia.

Intermedio 26g:

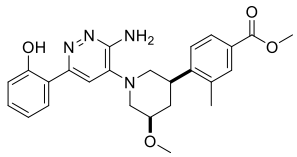
rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 26f (811 mg, 2,23 mmol) y 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-amina (465 mg, 2,23 mmol). La trituración con dietil éter dio el compuesto del título (351 mg,) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 - 1,57 (1H, m), 2,17 - 2,28 (1H, m), 2,43 (4H, s), 2,65 - 2,74 (1H, m), 3,25 - 3,32 (1H, m), 3,40 - 3,60 (4H, m), 3,66 - 3,77 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,15 - 6,40 (2H, m), 6,96 - 7,09 (1H, m), 7,41 - 7,51 (1H, m), 7,72 - 7,82 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 391,4.

Intermedio 26h:

rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoato

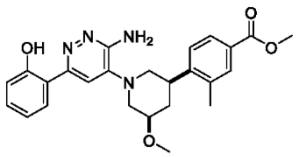


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 26g (350 mg, 0,90 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (250 mg, 62 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,47 - 1,61 (1H, m), 2,21 - 2,33 (1H, m), 2,42 - 2,47 (3H, m), 2,53 (2H, br s), 2,72 - 2,82 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,42 - 3,49 (1H, m), 3,73 - 3,84 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,20 - 6,39 (2H, m), 6,81 - 6,97 (2H, m), 7,15 - 7,31 (1H, m), 7,42 - 7,53 (1H, m), 7,58 - 7,66 (1H, m), 7,72 - 7,86 (2H, m), 7,91 - 8,02 (1H, m), 13,72 - 14,47 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 449,7.

Intermedio 26i:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



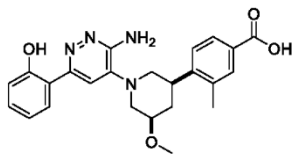
Isómero 1

El Intermedio 26h (250 mg, 0,56 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ 4,6 x 150 mm, 5 mm; fase móvil: 10 a 60 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 4,0 ml/min; BPR: 357 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó primero de la columna (56 mg, 22 % de rendimiento, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,6.

Intermedio 26j:

Ácido 4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



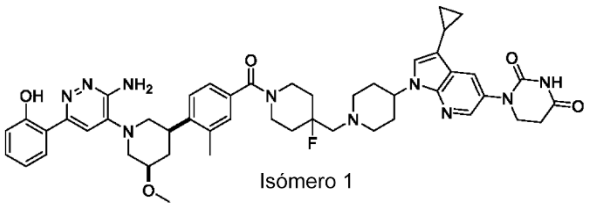
Isómero 1

El Intermedio 26i (56 mg, 0,12 mmol) se agitó en una mezcla de MeOH (2 ml) y 1 M de. NaOH ac. (2 ml, 2,00 mmol) a 50 °C durante 1 h Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 2 M de HCl ac. (1,1 ml), se centrifugó y se decantó para proporcionar el compuesto del título el compuesto del título (54 mg, 99 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,5.

EJEMPLO 26:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

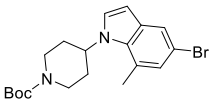
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,8 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,72 (2H, m), 0,85 - 0,92 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,51 - 1,61 (1H, m), 1,63 - 1,76 (1H, m), 1,78 - 1,84 (2H, m), 1,87 - 1,97 (2H, m), 1,99 - 2,18 (3H, m), 2,25 - 2,31 (1H, m), 2,32 - 2,38 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,52 - 2,54 (1H, m), 2,55 - 2,68 (2H, m), 2,75 - 2,79 (2H, m), 2,81 - 2,89 (1H, m), 3,01 - 3,21 (2H, m), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,43 - 3,71 (4H, m), 3,73 - 3,79 (1H, m), 3,80 - 3,85 (2H, m), 3,86 - 3,97

(1H, m), 4,13 - 4,38 (1H, m), 4,47 - 4,74 (1H, m), 6,20 - 6,70 (1H, m), 6,83 - 7,01 (2H, m), 7,25 (3H, s), 7,37 - 7,51 (2H, m), 7,55 - 7,65 (1H, m), 7,83 - 8,03 (2H, m), 8,15 - 8,26 (1H, m), 10,35 - 10,48 (1H, m) (-OH no detectado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 885,7.

EJEMPLO 27

Intermedio 27a:

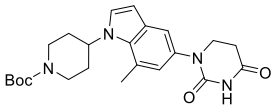
4-(5-bromo-7-metil-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 5-bromo-7-metil-1*H*-indol (800 mg, 3,81 mmol) en alcohol *terc*-amílico (20,0 ml) a 95 °C se añadieron 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,66 g, 9,52 mmol) y KO*t*-Bu (1,28 g, 11,4 mmol) en 5 pociones iguales cada 0,5 h. Después de la adición final, la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con MTBE (10 ml), solución de NH_4Cl saturado ac. (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con MTBE (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de DCM en heptano), seguido de RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dieron el compuesto del título (0,373 g, 25 %) como un sólido marrón. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 (9H, s), 1,74-1,95 (2H, m), 2,07 (2H, d), 2,69 (3H, s), 2,86 (2H, q), 4,32 (2H, s), 4,77 (1H, tt), 6,45 (1H, d), 6,98-7,06 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,58 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 337,3.

Intermedio 27b:

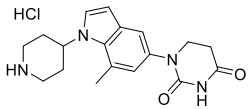
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1h a partir del Intermedio 27a (1,05 g, 2,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (0,550 g, 48 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,83 (2H, qd), 1,97 (2H, s), 2,66-2,75 (5H, m), 2,96 (2H, s), 3,74 (2H, t), 4,11 (2H, d), 4,85 (1H, ddd), 6,45 (1H, d), 6,77-6,87 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,53 (1H, d), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M–*t*Bu+2H]$^+$ = 371,5.

Intermedio 27c:

1-(7-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

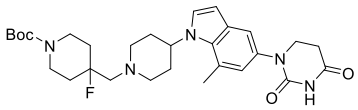


El Intermedio 27b (30 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (0,176 ml) se cargó con 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,35 ml, 1,4 mmol) y se agitó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH, se trató con $NaHCO_3$ sat. ac., y se agitó a t.a. durante 0,5 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (23 mg, 100 %) como una película amarilla dorada pálida. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 326,9.

Intermedio 27d:

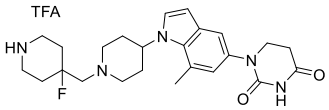
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 27c (0,026 g, 0,07 mmol) y el Intermedio 6f (0,029 g, 0,08 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,033 g, 84 %) como un sólido amarillo dorado pegajoso. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,36-1,42 (9H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 1,89-2,04 (4H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,61-2,71 (5H, m), 3,04 (2H, br d), 3,28 (2H, br s), 3,72-3,76 (2H, m), 4,65 (1H, br t), 6,45 (2H, br s), 6,82 (2H, br s), 7,21-7,31 (1H, m), 7,54 (2H, br s), 10,24 (2H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 542,3.

Intermedio 27e:

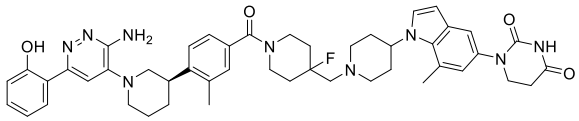
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 27d (73 mg, 0,14 mmol). La liofilización dio el compuesto del título (104 mg, 98 %) como un sólido rosa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,4.

EJEMPLO 27:

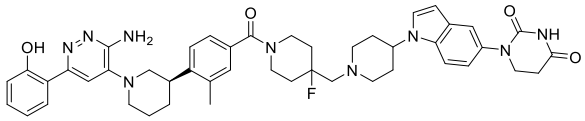
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 27e (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9,1 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,79 (3H, m), 1,82 - 2,06 (9H, m), 2,33 - 2,39 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,43 - 2,48 (1H, m), 2,57 - 2,62 (1H, m), 2,63 - 2,66 (1H, m), 2,68 (5H, s), 2,73 - 2,77 (1H, m), 2,83 - 2,91 (1H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 3,24 - 3,29 (2H, m), 3,47 - 3,52 (1H, m), 3,57 - 3,62 (1H, m), 3,70 - 3,78 (2H, m), 4,08 - 4,38 (1H, m), 4,59 - 4,70 (1H, m), 6,21 - 6,35 (2H, m), 6,43 - 6,50 (1H, m), 6,79 - 6,84 (1H, m), 6,86 - 6,92 (2H, m), 7,20 - 7,27 (3H, m), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 7,55 - 7,58 (1H, m), 7,89 - 7,98 (1H, m), 10,18 - 10,29 (1H, m), 14,05 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 828,5.

EJEMPLO 28:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

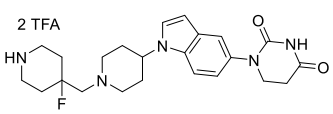


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 2e (29,6 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (29,7 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 2,20 (13H, m), 2,41 (4H, s), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,73 (4H, s), 2,86 - 2,93 (1H, m), 3,02 - 3,23 (3H, m), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,53 (2H, br d), 3,60 - 3,67 (1H, m), 3,74 - 3,80 (2H, m), 4,17 - 4,51 (2H, m), 6,33 - 6,44 (2H, m), 6,44 - 6,50 (1H, m), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,05 - 7,13 (1H, m), 7,20 - 7,30 (3H, m), 7,36 - 7,43 (1H, m), 7,45 - 7,49 (1H, m), 7,51 - 7,59 (3H, m), 7,85 - 7,93 (1H, m), 10,19 - 10,30 (1H, m), 13,00 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 814,5.

EJEMPLO 29

Intermedio 29a:

1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

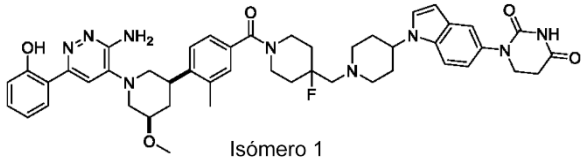


Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 2d (2,0 g, 3,79 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (2,4 g, 97 %) en la forma de una sal *bis*(trifluoroacetato) como un blanco sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,89 - 2,03 (3H, m), 2,09 - 2,27 (4H, m), 2,30 - 2,46 (2H, m), 2,68 - 2,76 (2H, m), 3,01 - 3,13 (2H, m), 3,20 - 3,40 (4H, m), 3,43 - 3,74 (4H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 6,49 - 6,55 (1H, m), 7,08 - 7,15 (1H, m), 7,37 - 7,44 (1H, m), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d), 8,72 (1H, br s), 8,87 (1H, br s), 10,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 428,3.

EJEMPLO 29:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

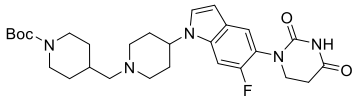
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (20 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 29a (20 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,8 mg, 44 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,48 - 1,60 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 1,93 (3H, m), 1,95 - 2,05 (3H, m), 2,24 - 2,32 (1H, m), 2,42 (5H, s), 2,46 - 2,49 (1H, m), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 2,76 - 2,82 (1H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,09 - 3,17 (1H, m), 3,20 - 3,30 (1H,

m), 3,38 (3H, s), 3,42 - 3,47 (1H, m), 3,49 - 3,59 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 - 3,89 (1H, m), 4,20 - 4,29 (1H, m), 4,30 - 4,39 (1H, m), 6,32 - 6,40 (2H, m), 6,43 - 6,49 (1H, m), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,25 (3H, s), 7,40 - 7,47 (2H, m), 7,55 (2H, s), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,90 - 8,01 (1H, m), 10,28 (1H, s), 13,70 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 844,6.

EJEMPLO 30

Intermedio 30a:

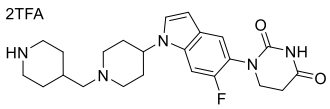
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución del Intermedio 5e (250 mg, 0,76 mmol), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (242 mg, 1,14 mmol), NaOAc (310 mg, 3,78 mmol) y THF (7,5 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., se añadió $NaBH(OAc)_3$ (481 mg, 2,27 mmol). Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (131 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 - 1,07 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,62 - 1,77 (3H, m), 1,84 - 2,02 (5H, m), 2,08 - 2,26 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,91 - 3,06 (2H, m), 3,64 - 3,76 (2H, m), 3,88 - 4,06 (2H, m), 4,26 - 4,43 (1H, m), 6,43 - 6,56 (1H, m), 7,46 - 7,64 (3H, m), 10,31 - 10,47 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 528,3.

Intermedio 30b:

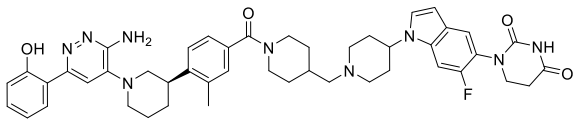
1-(6-fluoro-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 30a (131 mg, 0,25 mmol) para dar el compuesto del título (155 mg, 96 %) en la forma de una sal *bis*(ácido trifluoroacético) como un sólido rosa; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 428,3.

EJEMPLO 30:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

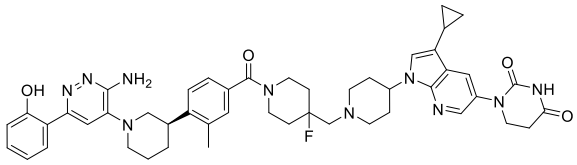


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 30b (19,5 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,8 mg, 44 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,19 (2H, m), 1,58 - 1,77 (2H, m), 1,81 - 2,08 (9H, m), 2,21 - 2,37 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,55 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,76 (3H, m), 2,82 - 2,88 (1H, m),

3,00 - 3,15 (3H, m), 3,17 - 3,26 (4H, m), 3,47 - 3,50 (1H, m), 3,56 - 3,61 (1H, m), 3,68 - 3,75 (2H, m), 4,32 - 4,57 (2H, m), 6,20 - 6,32 (2H, m), 6,47 - 6,54 (1H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,16 - 7,21 (2H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,35 - 7,42 (1H, m), 7,51 - 7,62 (4H, m), 7,90 - 7,98 (1H, m), 10,36 - 10,41 (1H, m), 13,49 - 15,05 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 814,5.

EJEMPLO 31:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

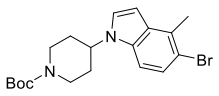


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (31 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,8 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,82 - 0,92 (2H, m), 1,20 - 1,33 (2H, m), 1,61 - 2,20 (13H, m), 2,41 (4H, s), 2,77 (4H, s), 2,84 - 2,97 (2H, m), 2,98 - 3,21 (3H, m), 3,22 - 3,28 (2H, m), 3,49 - 3,69 (3H, m), 3,78 - 3,88 (2H, m), 3,98 - 4,39 (1H, m), 4,48 - 4,98 (1H, m), 6,20 - 6,65 (2H, m), 6,85 - 6,96 (2H, m), 7,21 - 7,30 (3H, m), 7,34 - 7,46 (2H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,81 - 7,91 (1H, m), 7,94 - 7,99 (1H, m), 8,16 - 8,21 (1H, m), 10,31 - 10,49 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 855,4.

EJEMPLO 32

Intermedio 32a:

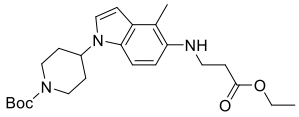
4-(5-bromo-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-4-metil-1*H*-indol (2,00 g, 9,52 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,69 g, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,76 - 1,87 (2H, m), 1,89 - 1,95 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,84 - 3,10 (2H, m), 4,08 - 4,18 (2H, m), 4,50 - 4,61 (1H, m), 6,51 - 6,58 (1H, m), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M–Boc+2H]^+$ = 293,0.

Intermedio 32b:

4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

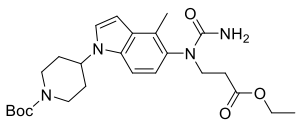


Una solución de Intermedio 32a (1,69 g, 4,30 mmol), 3-aminopropanoato de etilo HCl (0,852 g, 5,59 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,197 g, 0,21 mmol), CPhos (0,225 g, 0,52 mmol), Cs_2CO_3 (4,62 g, 14,18 mmol) y 1,4-dioxano (28,6 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de una almohadilla de Celite con, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,60 g, 87 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,72 - 1,83 (2H, m), 1,87 - 1,96 (2H,

m), 2,21 (3H, s), 2,59 (2H, s), 2,87 - 3,07 (2H, m), 3,35 (2H, br d), 4,05 - 4,18 (4H, m), 4,22 - 4,30 (1H, m), 4,34 - 4,46 (1H, m), 6,23 - 6,35 (1H, m), 6,60 - 6,69 (1H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,29 - 7,37 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 430,4.

Intermedio 32c:

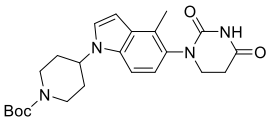
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 32b (1,60 g, 3,72 mmol) para dar el compuesto del título (1,43 g, 81 %) como una espuma blanca, que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 473,4.

Intermedio 32d:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

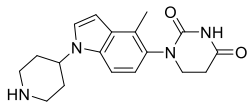


Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 32c (1,43 mg, 3,03 mmol). La filtración del precipitado (lavado con EtOH) dio el compuesto del título (986 mg, 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,89 - 1,97 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,53 - 2,67 (2H, m), 2,86 - 3,10 (2H, m), 3,40 - 3,48 (1H, m),

3,58 - 3,68 (1H, m), 4,07 - 4,19 (2H, m), 4,50 - 4,61 (1H, m), 6,44 - 6,52 (1H, m), 6,92 - 7,00 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,51 (1H, d), 10,16 - 10,31 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 371,2.

Intermedio 32e:

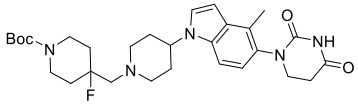
1-(4-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 32d (962 mg, 2,26 mmol). Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El producto crudo se suspendió en 3:1 $CHCl_3$/IPA, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (531 mg, 72 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 327,2.

Intermedio 32f:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

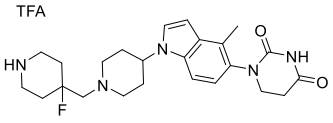


Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 32e (200 mg, 0,61 mmol) y el Intermedio 6f (403 mg, 1,10 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título

(192 mg, 58 %) como una espuma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 - 1,46 (9H, m), 1,53 - 1,71 (2H, m), 1,80 - 1,92 (4H, m), 1,94 - 2,06 (2H, m), 2,29 - 2,35 (3H, m), 2,36 - 2,45 (2H, m), 2,57 - 2,60 (1H, m), 2,61 - 2,67 (1H, m), 2,67 - 2,83 (2H, m), 3,00 - 3,07 (3H, m), 3,40 - 3,49 (1H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,68 - 3,81 (3H, m), 4,27 - 4,33 (1H, m), 6,47 - 6,59 (1H, m), 6,96 - 7,05 (1H, m), 7,31 - 7,42 (1H, m), 7,48 - 7,58 (1H, m), 10,04 - 10,29 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 542,3.

Intermedio 32g:

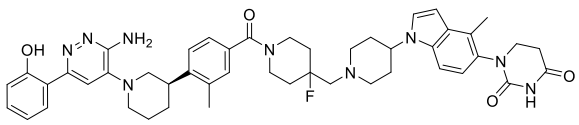
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 32f (192 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (315 mg, 100 %) en la forma de una sal *tetra*(ácido trifluoroacético) como un sólido marrón. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 442,3.

EJEMPLO 32:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

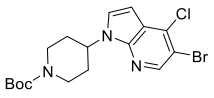


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,82 (2H, m), 1,83 - 2,10 (7H, m), 2,29 - 2,33 (2H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,39 - 2,44 (4H, m), 2,54 - 2,56 (5H, m), 2,62 - 2,68 (3H, m), 2,68 - 2,82 (4H, m), 2,84 - 2,91 (1H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,46 - 3,64 (4H, m), 3,71 - 3,79 (1H, m), 4,21 - 4,40 (2H, m), 6,22 - 6,32 (2H, m), 6,49 - 6,55 (1H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,98 - 7,04 (1H, m), 7,20 - 7,27 (3H, m), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,50 - 7,55 (1H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 7,89 - 7,97 (1H, m), 10,19 - 10,25 (1H, m), 14,13 - 14,39 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 828,6.

EJEMPLO 33

Intermedio 33a:

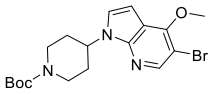
4-(5-bromo-4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (3,0 g, 12,96 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,61 g, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,47 - 1,50 (1H, m), 1,52 (9H, s), 1,84 - 2,00 (2H, m), 2,08 - 2,17 (1H, m), 2,77 - 3,06 (2H, m), 4,21 - 4,46 (2H, m), 4,82 - 4,99 (1H, m), 6,49 - 6,66 (1H, m), 7,31 - 7,37 (1H, m), 8,31 - 8,46 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M–Boc+2H]$^+$ = 358,0.

Intermedio 33b:

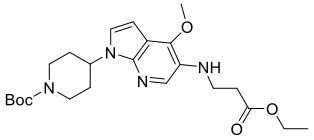
4-(5-bromo-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 33a (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (4,27 ml) se cargó con metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 548 µl, 2,41 mmol) y se agitó a 80 °C durante 24 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (35 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,52 (9H, s), 1,81 - 1,97 (2H, m), 2,02 - 2,21 (2H, m), 2,93 - 3,12 (2H, m), 4,23 - 4,39 (2H, m), 4,40 (3H, s), 4,87 - 5,10 (1H, m), 6,68 - 6,80 (1H, m), 7,15 - 7,23 (1H, m), 8,23 - 8,35 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 410,1.

Intermedio 33c:

4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

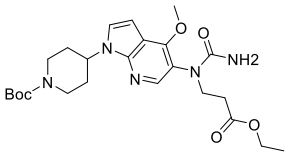


Preparado con un método análogo al Intermedio 3b a partir del Intermedio 33b (1,25 g, 3,04 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,20 g, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,17 - 1,20 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,85 - 1,91 (4H, m), 2,57 - 2,62 (2H, m), 2,84 - 3,01 (2H, m), 3,33 - 3,39 (2H, m), 4,04 - 4,11 (3H, m), 4,11 - 4,14 (1H, m), 4,15

- 4,18 (3H, m), 4,33 - 4,40 (1H, m), 4,68 - 4,83 (1H, m), 6,57 - 6,61 (1H, m), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,72 - 7,78 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 447,5.

Intermedio 33d:

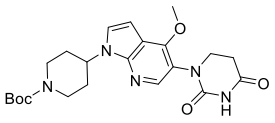
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 33c (1,23 g, 2,75 mmol) para dar el compuesto del título (1,35 g, 100 %) como una espuma marrón, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 490,6.

Intermedio 33e:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

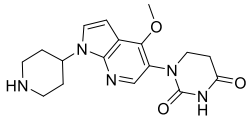


Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 33d (1,35 g, 2,76 mmol) para dar el compuesto del título (763 mg, 62 %) como un sólido de color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,90 (4H, br s), 2,33 - 2,47 (2H, m), 2,82 - 3,10 (2H, m), 3,36 - 3,56 (2H, m), 4,04 - 4,16 (2H, m), 4,18 (3H, s), 4,78 - 4,90 (1H, m),

6,72 - 6,85 (1H, m), 7,54 - 7,65 (1H, m), 7,88 - 7,97 (1H, m), 10,23 - 10,41 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 444,3.

Intermedio 33f:

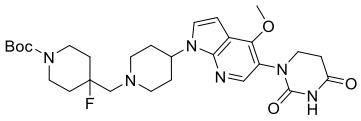
1-(4-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 33e (250 mg, 0,56 mmol). Se añadieron agua,$CHCl_3$/IPA y $NaHCO_3$ (237 mg, 2,82 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 3:1 $CHCl_3$/IPA (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (158 mg, 82 %) como un sólido de color tostado. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 344,2.

Intermedio 33g:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

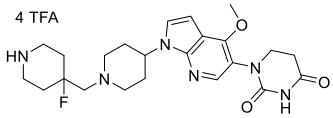


Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 33f (100 mg, 0,29 mmol) y el Intermedio 6f (192 mg, 0,52 mmol). La purificación mediante FSC

(gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (79 mg, 49 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,52 - 1,70 (2H, m), 1,80 - 1,90 (4H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m), 2,32 - 2,40 (2H, m), 2,55 - 2,58 (1H, m), 2,60 - 2,63 (1H, m), 2,66 - 2,83 (2H, m), 3,01 - 3,08 (3H, m), 3,53 - 3,68 (2H, m), 3,69 - 3,81 (2H, m), 3,96 - 4,08 (1H, m), 4,19 - 4,32 (3H, m), 4,56 - 4,75 (1H, m), 6,78 - 6,95 (1H, m), 7,51 - 7,72 (1H, m), 7,93 - 8,09 (1H, m), 10,24 - 10,38 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 559,7.

Intermedio 33h:

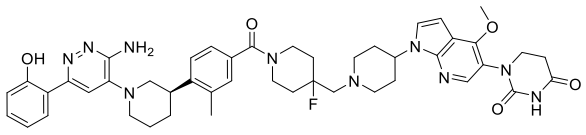
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 33g (75 mg, 0,13 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (122 mg, 99 %) en la forma de un ácido *tetra*(trifluoroacético) como un sólido marrón. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 459,3.

EJEMPLO 33:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

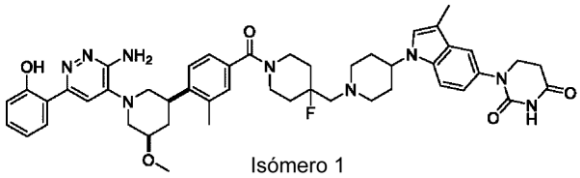


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 33h (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,9 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,80 (3H, m), 1,82 - 2,15 (9H, m), 2,31 - 2,38 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,58 - 2,70 (3H, m), 2,70 - 2,80 (2H, m), 2,84 - 2,94 (1H, m), 3,00 - 3,22 (3H, m), 3,23 - 3,28 (1H, m), 3,35 - 3,40 (1H, m), 3,45 - 3,54 (2H, m), 3,55 - 3,72 (4H, m), 4,15 - 4,32 (4H, m), 4,58 - 4,75 (1H, m), 6,17 - 6,46 (2H, m), 6,90 (3H, br d), 7,24 (3H, br s), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,53 - 7,59 (1H, m), 7,60 - 7,69 (1H, m), 7,84 - 7,96 (1H, m), 8,02 (1H, s), 10,33 (1H, s), 14,08 - 14,46 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 34:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

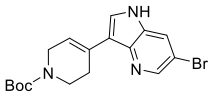
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 1k (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16,4 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,47 - 1,59 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m),

1,83 - 1,89 (3H, m), 1,90 - 2,03 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 - 2,32 (1H, m), 2,36 - 2,41 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,45 - 2,48 (1H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,08 - 3,20 (1H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,29 - 3,32 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,42 - 3,47 (1H, m), 3,49 - 3,60 (1H, m), 3,72 - 3,79 (3H, m), 3,81 - 3,90 (1H, m), 4,22 - 4,34 (2H, m), 6,27 - 6,43 (2H, m), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m), 7,21 - 7,27 (3H, m), 7,31 - 7,34 (1H, m), 7,38 - 7,40 (1H, m), 7,41 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,51 (1H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,90 - 8,01 (1H, m), 10,09 - 10,51 (1H, m), 13,97 - 14,52 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 858,7.

EJEMPLO 35

Intermedio 35a:

4-(6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

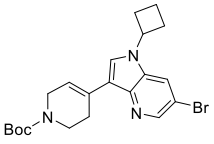


Una mezcla de hidróxido de potasio (3,20 g, 57,10 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,38 g, 57,10 mmol) y 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (7,5 g, 38,06 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a 60 °C durante 21,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con NH_4Cl sat. ac. (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido naranja resultante se trituró con EtOAc y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (7,44 g, 51 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 2,46 - 2,51

(2H, m), 3,57 (2H, br t), 4,04 (2H, br s), 7,06 (1H, br s), 7,69 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,43 (1H, d), 11,46 (1H, br s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 380,1.

Intermedio 35b:

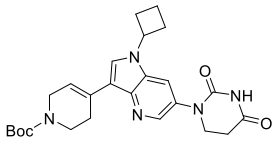
4-(6-bromo-1-ciclobutil-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió bromociclobutano (1,021 ml, 10,82 mmol) a una mezcla de carbonato de cesio (4,70 g, 14,42 mmol) e Intermedio 35a (2,728 g, 7,21 mmol) en DMF (36 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a t.a. y se inactivó con agua (200 ml). Se formó un precipitado amarillo que se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 x 60 ml). El sólido crudo se recogió en EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,913 g, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,74 - 1,88 (2H, m), 2,41 - 2,47 (4H, m), 2,54 (2H, br s), 3,55 (2H, br t), 4,03 (2H, br s), 5,01 (1H, quin), 7,03 (1H, br s), 7,94 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,42 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 456,1.

Intermedio 35c:

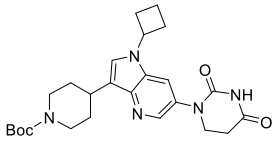
4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 35b (1,913 g, 4,43 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona ((1,010 g, 8,85 mmol), *t*-BuBrettPhos Pd G3 (0,378 g, 0,44 mmol), K_3PO_4 (1,879 g, 8,85 mmol), y 1,4-dioxano (20 ml). La reacción se desgasificó y se agitó a 100 °C durante 17 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite con DCM y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,376 g, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,76 - 1,89 (2H, m), 2,42 - 2,50 (4H, m), 2,54 - 2,60 (2H, m), 2,78 (2H, t), 3,58 (2H, br t), 3,86 (2H, t), 4,04 - 4,08 (2H, m), 4,97 (1H, quin), 7,10 (1H, br s), 7,94 (2H, s), 8,37 (1H, d), 10,44 (1H, s; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 466,3.

Intermedio 35d:

4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

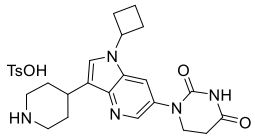


Se añadieron diclorometano (15 ml) y metanol (3 ml) a una mezcla de Intermedio 35c (1376 mg, 2,96 mmol) y óxido de platino (IV) (67,1 mg, 0,30 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se esparció con hidrógeno durante diez minutos. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a t.a. Al finalizar, la mezcla se purgó con nitrógeno

y se filtró a través de celite con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido restante se trituró mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (965 mg, 69 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,59 - 1,70 (2H, m), 1,75 - 1,86 (2H, m), 1,95 - 2,01 (2H, m), 2,37 - 2,47 (4H, m), 2,72 - 2,78 (2H, m), 2,78 - 2,98 (2H, m), 3,07 (1H, br t), 3,81 (2H, t), 3,96 - 4,13 (2H, m), 4,91 (1H, quin), 7,72 (1H, s), 7,84 - 7,88 (1H, m), 8,24 - 8,28 (1H, m), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 468,5.

Intermedio 35e:

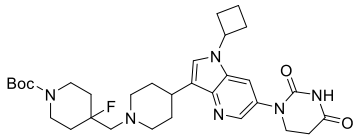
1-(1-ciclobutil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Una mezcla de Intermedio 35d (965 mg, 2,06 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (471 mg, 2,48 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se agitó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar a t.a., la suspensión se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen inicial. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (1290 mg, 88 %) como un sólido gris en la forma de una sal de ácido *p-toluenosulfónico*. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,75 – 1,96 (5H, m), 2,18 (2H, br d), 2,50 – 2,57 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,98 – 3,11 (2H, m), 3,23 (1H, br t), 3,39 – 3,48 (2H, m), 3,89 (2H, t), 5,05 – 5,17 (2H, m), 8,14 (1H, br s), 8,33 (1H, br d), 8,53 – 8,65 (2H, m), 10,59 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 368,2.

Intermedio 35f:

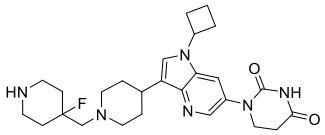
4-((4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de Intermedio 35e (300 mg, 0,42 mmol), Intermedio 6f (231 mg, 0,63 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y DIPEA (0,368 ml, 2,11 mmol) se agitó a 85 °C durante 20 h. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (37,7 mg, 15 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,47 (9H, s), 1,54 - 1,71 (2H, m), 1,76 - 1,99 (6H, m), 2,09 (2H, br d), 2,38 - 2,64 (8H, m), 2,89 (2H, br t), 2,98 - 3,18 (5H, m), 3,80 - 3,98 (4H, m), 4,77 (1H, quin), 7,33 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,67 - 7,86 (1H, m), 8,35 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 583,3.

Intermedio 35g:

1-(1-ciclobutil-3-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

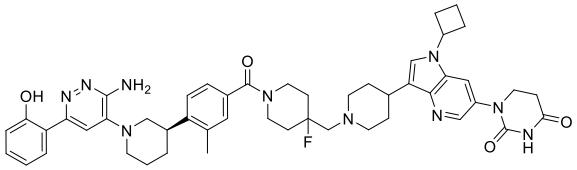


El Intermedio 35f (420 mg, 0,72 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (1 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua, se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. ac., se extrajo con $CHCl_3$–IPA (3:1, 3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido

resultante se suspendió en MeCN/H_2O y se secó para dar el compuesto del título (347 mg, 100 %) como un residuo pegajoso marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,72 - 2,05 (5H, m), 2,24 (6H, br s), 2,79 (2H, t), 3,01 - 3,42 (10H, m), 3,55 - 3,72 (5H, m), 3,86 (2H, t), 5,01 (1H, quin), 7,85 (1H, s), 8,09 (1H, br s), 8,20 - 8,32 (1H, m), 8,39 (1H, br s), 8,63 (1H, br d), 8,73 - 8,84 (1H, m), 10,48 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 483,3.

EJEMPLO 35:

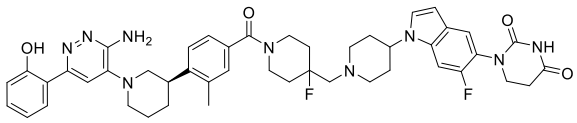
(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 35g (28 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10,6 mg, 49 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,78 (3H, m), 1,78 - 1,90 (6H, m), 1,91 - 2,05 (5H, m), 2,24 - 2,32 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,41 - 2,47 (4H, m), 2,54 - 2,58 (1H, m), 2,58 - 2,62 (1H, m), 2,68 - 2,73 (1H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 2,82 - 2,91 (2H, m), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,06 - 3,20 (1H, m), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,42 - 3,64 (3H, m), 3,78 - 3,86 (2H, m), 4,10 - 4,37 (1H, m), 4,81 - 4,99 (1H, m), 6,21 - 6,31 (2H, m), 6,82 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,28 (3H, m), 7,35 - 7,44 (1H, m), 7,51 - 7,59 (1H, m), 7,65 - 7,73 (1H, m), 7,81 - 7,88 (1H, m), 7,89 - 8,00 (1H, m), 8,21 - 8,30 (1H, m), 10,36 - 10,43 (1H, m), 14,05 - 14,33 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 869,5.

EJEMPLO 36:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

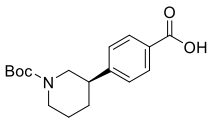


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 5g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,8 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,80 (3H, m), 1,81 - 1,91 (4H, m), 1,92 - 2,04 (5H, m), 2,35 - 2,39 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,42 - 2,45 (1H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,63 - 2,68 (1H, m), 2,69 - 2,77 (3H, m), 2,83 - 2,92 (1H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,09 - 3,21 (1H, m), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,43 - 3,64 (3H, m), 3,67 - 3,74 (2H, m), 4,13 - 4,27 (1H, m), 4,29 - 4,39 (1H, m), 6,19 - 6,36 (2H, m), 6,43 - 6,53 (1H, m), 6,79 - 6,93 (2H, m), 7,24 (3H, s), 7,34 - 7,45 (1H, m), 7,56 (4H, s), 7,87 - 7,97 (1H, m), 10,31 - 10,45 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 832,5.

EJEMPLO 37

Intermedio 37a:

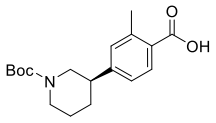
Ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)benzoico



Una solución de ácido (*R*)-4-(piperidin-3-il)benzoico, sal de HCl (1,0 g, 4,15 mmol), DCM (18,54 ml) y Et_3N (1,216 ml, 8,72 mmol) se cargó con Boc_2O (1,013 ml, 4,36 mmol) y se agitó a t.a. durante 3 días. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con N,N-etilendiamina (0,52 ml) y se lavó con 10 % de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título (1,25 g, 99 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (11H, s), 1,63 - 1,76 (2H, m), 1,85 - 1,95 (1H, m), 2,58 - 2,76 (2H, m), 3,86 - 4,09 (2H, m), 7,39 - 7,44 (2H, m), 7,86 - 7,93 (2H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 206,1.

Intermedio 37b:

Ácido 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-2-metilbenzoico

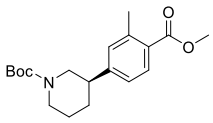


Una solución de TMEDA (0,332 ml, 2,20 mmol) y THF (2,2 ml) se enfrió a -90 °C y se trató con 1,4 M de *sec*-BuLi en ciclohexano (1,570 ml, 2,20 mmol) y el Intermedio 37a (305 mg, 1,00 mmol) en THF (1,0 ml). La reacción se agitó a -90 °C durante una hora, después se calentó a -78 °C y se cargó con MeI (0,187 ml, 3,00 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después se inactivó con agua y se calentó a t.a. La reacción se extrajo con éter, después la capa acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La

purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (44 mg, 14 %), como un sólido blanco. *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 318,3.

Intermedio 37c:

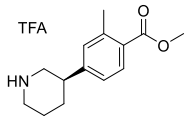
3-(4-(Metoxicarbonil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 37b (118 mg, 0,37 mmol) en DMF (1339 µl) se cargó con K_2CO_3 (306 mg, 2,22 mmol) y MeI (139 µl, 2,22 mmol) y después se agitó a t.a. durante 16 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 14 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (105 mg, 85 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (9H, s), 1,56 - 1,71 (2H, m), 1,74 - 1,82 (1H, m), 1,99 - 2,05 (1H, m), 2,57 - 2,64 (3H, m), 2,66 - 2,93 (3H, m), 3,87 - 3,92 (3H, m), 4,09 - 4,37 (2H, m), 7,08 - 7,16 (2H, m), 7,86 - 7,92 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 233,9.

Intermedio 37d:

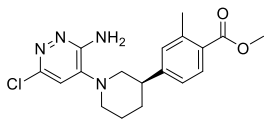
(*R*)-2-metil-4-(piperidin-3-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 37c (100 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (105 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 234,4.

Intermedio 37e:

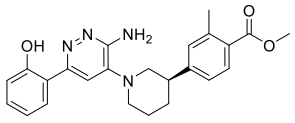
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 37d (105 mg, 0,30 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (62,5 mg, 0,30 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (55 mg, 51 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 - 1,69 (1H, m), 1,78 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 1,97 (1H, m), 2,51 - 2,51 (3H, m), 2,61 - 2,70 (2H, m), 2,99 - 3,11 (1H, m), 3,39 - 3,49 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,00 - 6,21 (2H, m), 6,88 - 7,02 (1H, m), 7,21 - 7,33 (2H, m), 7,70 - 7,83 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 361,7.

Intermedio 37f:

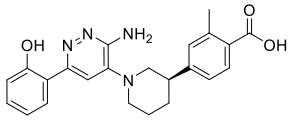
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 37e (55 mg, 0,15 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (54 mg, 85 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,75–(1H, m), 1,78 - 1,94 (2H, m), 2,52–(3H, s), 2,65 - 2,72–(1H, m), 2,73 - 2,82–(1H, m), 3,06 - 3,17 (1H, m), 3,44 (1H– br dd), 3,49 - 3,56 (2H, m), 3,81–(3H, s), 6,20 - 6,34 (2H, m), 6,87–(2H, d), 7,19 - 7,25–(1H, m), 7,26 - 7,34 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,80–(1H, d), 7,88 - 8,00 –1H, m), 14,19 - 14,34 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 419,8.

Intermedio 37g:

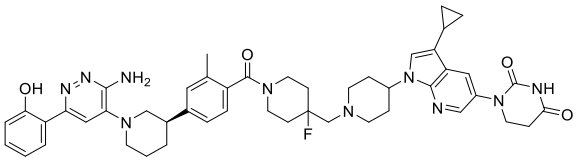
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoico



Una solución del Intermedio 37f (55 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) y 1 M de NaOH ac. (2 ml, 2,00 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y se acidificó con 1 M de HCl ac. Un precipitado formado que se recolectó mediante filtración y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (32 mg, 61 %) como un sólido amarillo claro; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 403,2.

EJEMPLO 37:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

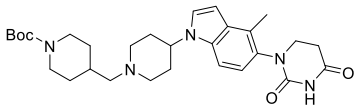


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 37g (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (33,1 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,69 (2H, m), 0,76 - 0,91 (3H, m), 1,70 (2H, br s), 1,81 (4H, br s), 1,91 (2H, br d), 1,98 (3H, br d), 2,03 - 2,13 (2H, m), 2,23 (3H, br s), 2,30 - 2,42 (3H, m), 2,67 (1H, s), 2,74 (2H, s), 3,06 (4H, br d), 3,17 - 3,24 (2H, m), 3,55 (2H, br s), 3,78 - 3,84 (2H, m), 6,06 - 6,44 (2H, m), 6,89 (2H, d), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,20 - 7,27 (3H, m), 7,29 - 7,39 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 - 7,93 (1H, m), 7,94 (1H, d), 8,11 - 8,15 (1H, m), 8,15 - 8,20 (1H, m), 10,34 - 10,42 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 855,4.

EJEMPLO 38:

Intermedio 38a:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

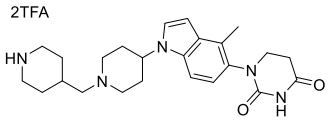


Una solución del Intermedio 32e (100 mg, 0,31 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0,46 mmol) en DCM (4596 µl) e IPA (1532 µl) se cargó con

NaOAc (126 mg, 1,53 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (130 mg, 0,61 mmol) y después se agitó a t.a. durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, después se inactivó con solución de $NaHCO_3$ ac. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml), antes de que los extractos orgánicos combinados se lavaran entonces con salmuera, se secaran con Na_2SO_4, se filtraran y se concentraran a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) proporcionó el compuesto del título (145 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ 1,06 - 1,23 (2H, m), 1,26 - 1,32 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,63 - 1,72 (1H, m), 1,74 - 1,83 (2H, m), 2,07 (2H, s), 2,06 - 2,09 (1H, m), 2,13 - 2,22 (2H, m), 2,24 - 2,28 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,68 - 2,81 (2H, m), 2,86 - 2,93 (2H, m), 2,98 - 3,10 (2H, m), 3,67 - 3,79 (2H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,07 - 4,15 (1H, m), 4,18 - 4,26 (1H, m), 6,57 - 6,68 (1H, m), 7,00 - 7,11 (1H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,41 - 7,47 (1H, m) (-NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,5.

Intermedio 38b:

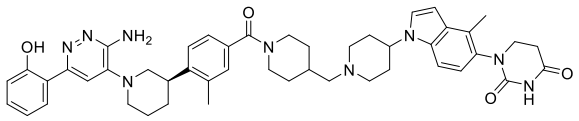
1-(4-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 38a (145 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (178 mg, 99 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 424,4.

EJEMPLO 38:

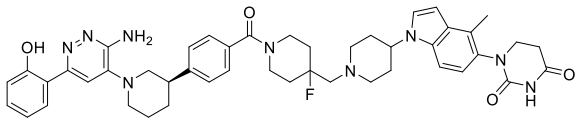
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 38b (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,23 (2H, m), 1,60 - 1,79 (2H, m), 1,82 - 2,05 (7H, m), 2,04 - 2,08 (1H, m), 2,09 - 2,28 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,69 - 2,91 (6H, m), 2,93 - 3,16 (3H, m), 3,21 - 3,23 (1H, m), 3,23 - 3,28 (1H, m), 3,47 - 3,51 (1H, m), 3,52 - 3,56 (1H, m), 3,57 - 3,62 (1H, m), 3,63 - 3,70 (1H, m), 3,71 - 3,79 (1H, m), 4,22 - 4,57 (2H, m), 6,21 - 6,34 (2H, m), 6,52 - 6,60 (1H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,17 - 7,21 (2H, m), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,37 - 7,44 (2H, m), 7,44 - 7,53 (1H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 7,90 - 7,98 (1H, m), 10,21 - 10,30 (1H, m), 13,96 - 14,63 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 810,6.

EJEMPLO 39:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

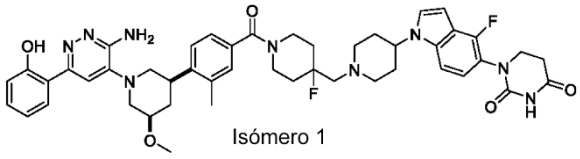


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (10 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 32g (28 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16,8 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,81 (3H, m), 1,85 - 2,05 (9H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 - 2,38 (1H, m), 2,39 - 2,44 (4H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,69 - 2,85 (4H, m), 3,01 - 3,09 (2H, m), 3,11 - 3,21 (2H, m), 3,52 - 3,60 (3H, m), 3,69 - 3,78 (1H, m), 4,28 - 4,39 (1H, m), 6,21 - 6,34 (2H, m), 6,46 - 6,57 (1H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,96 - 7,05 (1H, m), 7,17 - 7,29 (1H, m), 7,37 - 7,48 (5H, m), 7,51 - 7,59 (2H, m), 7,88 - 7,97 (1H, m), 10,24 (1H, s) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 814,6.

EJEMPLO 40:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

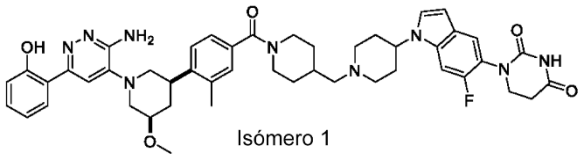
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 3g (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,3 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 11,50 - 1,60 (1H, m),

1,65 - 1,80 (2H, m), 1,82 - 1,94 (3H, m), 1,96 - 2,07 (3H, m), 2,25 - 2,32 (1H, m), 2,36 - 2,41 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,44 - 2,47 (1H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,64 - 2,68 (1H, m), 2,72 - 2,76 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 3,02 - 3,09 (2H, m), 3,10 - 3,25 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,42 - 3,48 (2H, m), 3,49 - 3,63 (2H, m), 3,68 - 3,74 (2H, m), 3,75 - 3,81 (1H, m), 3,83 - 3,89 (1H, m), 4,16 - 4,32 (1H, m), 4,33 - 4,41 (1H, m), 6,33 (2H, br s), 6,56 (1H, d), 6,89 (2H, br d), 7,12 (1H, s), 7,25 (3H, br s), 7,43 (2H, br d), 7,56 - 7,67 (2H, m), 7,96 (1H, br d), 10,29 - 10,61 (1H, m), 13,80 - 14,41 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 862,6.

EJEMPLO 41:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

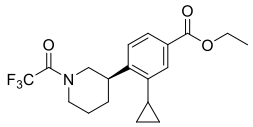
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 30b (20,3 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (2,3 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,81 - 0,90 (1H, m), 1,03 - 1,14 (2H, m), 1,24 (4H, br s), 1,49 - 1,61 (1H, m), 1,62 - 1,76 (1H, m), 1,78 - 1,87 (2H, m), 1,89 - 2,05 (5H, m), 2,12 - 2,21 (2H, m), 2,22 - 2,31 (3H, m), 2,72 - 2,76 (2H, m), 2,93 - 3,13 (3H, m), 3,34 - 3,37 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,43 - 3,48 (1H, m), 3,59 - 3,68 (1H, m), 3,68 -

3,73 (2H, m), 3,75 - 3,81 (1H, m), 3,83 - 3,89 (1H, m), 4,28 - 4,38 (1H, m), 4,39 - 4,57 (1H, m), 6,28 - 6,38 (2H, m), 6,46 - 6,52 (1H, m), 6,86 - 6,92 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,36 - 7,45 (1H, m), 7,52 - 7,58 (3H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m), 7,92 - 8,00 (1H, m), 10,34 - 10,43 (1H, m), 14,00 - 14,37 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 844,6.

EJEMPLO 42:

Intermedio 42a:

3-ciclopropil-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo

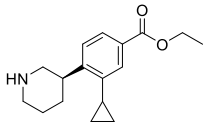


Una solución del Intermedio 12b (150 mg, 0,37 mmol), THF (1,35 ml) y [(*t*-Bu)$_3$P]$_2$Pd (18,78 mg, 0,04 mmol) bajo atmósfera de N_2 se enfrió a 0 °C y se cargó con bromuro de ciclopropilzinc(II) (0,5 M en THF) (0,808 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 1,5 horas, después se inactivó con 1 M de HCl ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (97 mg, 71 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ 0,64 - 0,86 (2H, m), 0,98 - 1,14 (2H, m), 1,41 (3H, t), 1,69 - 1,90 (2H, m), 1,91 - 2,14 (3H, m), 2,71 - 2,90 (1H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 3,40 - 3,60 (1H, m), 4,01 - 4,22 (1H, m), 4,39 (2H, dd), 4,67 - 4,80 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,89 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 370,1.

Intermedio 42b:

400

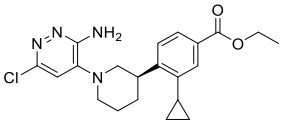
(*R*)-3-ciclopropil-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 12d a partir del Intermedio 42a (125 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (93 mg, 100 %) como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 274,4.

Intermedio 42c:

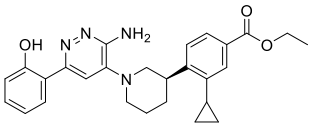
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-chloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 42b (93 mg, 0,34 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (71 mg, 0,34 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (136 mg, 100 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 400,3.

Intermedio 42d:

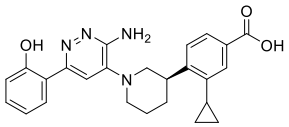
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 42c (174 mg, 0,43 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (38 mg, 19 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ 0,78 (2H, d), 0,98 - 1,08 (2H, m), 1,26 - 1,34 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,71 - 1,86 (1H, m), 1,91 - 2,06 (2H, m), 2,09 - 2,20 (1H, m), 2,74 - 2,88 (2H, m), 3,57 - 3,64 (1H, m), 3,68 - 3,77 (2H, m), 4,34 - 4,46 (2H, m), 4,79 - 4,97 (2H, m), 6,86 - 6,97 (1H, m), 7,05 - 7,09 (1H, m), 7,29 - 7,31 (1H, m), 7,33 - 7,40 (2H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,76 - 7,82 (1H, m), 7,88 - 7,96 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 457,3.

Intermedio 42e:

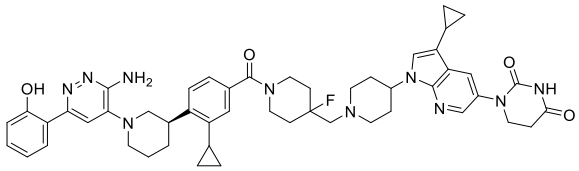
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 20f a partir del Intermedio 42d (38 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac., se sonicó, se centrifugó, se decantó para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 100 %). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 431,4.

EJEMPLO 42:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

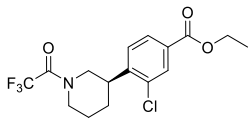


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 42e (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (39 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (15,5 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,74 (2H, m), 0,90 - 1,01 (2H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,79 - 2,03 (9H, m), 2,13 - 2,19 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,35 - 2,47 (3H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,76 (3H, m), 2,76 - 2,83 (2H, m), 2,87 - 2,92 (1H, m), 3,02 - 3,07 (2H, m), 3,74 - 3,78 (3H, m), 3,83 (2H, s), 4,22 - 4,32 (2H, m), 6,17 - 6,30 (2H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,98 - 7,01 (1H, m), 7,02 - 7,07 (1H, m), 7,20 - 7,27 (2H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,51 - 7,60 (1H, m), 7,87 - 7,98 (1H, m), 10,13 - 10,30 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 881,5.

EJEMPLO 43:

Intermedio 43a:

(*R*)-3-cloro-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-3-il)benzoato de etilo

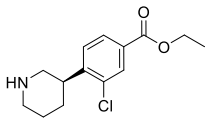


Una solución del Intermedio 12b (250 mg, 0,61 mmol), $NiCl_2$ (159 mg, 1,22 mmol) y NMP (1,2 ml) se agitó a 200 °C en un reactor de microondas durante 3 horas. Al finalizar, la

mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, después se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (80 mg, 36 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (3H, s), 1,68 - 1,85 (2H, m), 1,94 - 2,03 (1H, m), 2,10 - 2,21 (1H, m), 2,74 - 2,90 (1H, m), 3,08 - 3,25 (1H, m), 3,27 - 3,46 (1H, m), 4,09 - 4,13 (1H, m), 4,41 (2H, dd), 4,67 - 4,78 (1H, m), 7,32 (1H, br d), 7,91 - 7,98 (1H, m), 8,09 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 364,0.

Intermedio 43b:

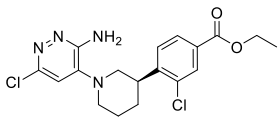
(*R*)-3-cloro-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 12d a partir del Intermedio 43a (120 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (88 mg, 100 %) como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 267,6.

Intermedio 43c:

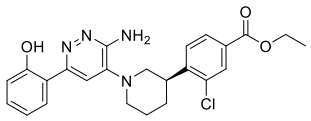
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 43b (88 mg, 0,33 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (137 mg, 0,66 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (57 mg, 44 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,33 (3H, s), 1,59 - 1,70 (1H, m), 1,79 - 1,87 (1H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,59 - 2,68 (1H, m), 2,81 - 2,92 (1H, m), 3,40 - 3,45 (2H, m), 3,50 - 3,55 (1H, m), 4,28 - 4,37 (2H, m), 6,22 - 6,38 (2H, m), 7,01 - 7,06 (1H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,87 - 7,92 (1H, m), 7,93 - 7,97 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 395,1.

Intermedio 43d:

(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoato de etilo

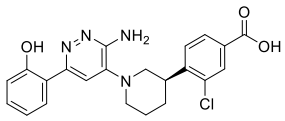


Una solución de Intermedio 43c (55 mg, 0,14 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (29 mg, 0,21 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (16 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (39 mg, 0,28 mmol) 1,4-dioxano (1160 µl) y agua (232 µl) se roció con N_2 durante 5 minutos y después se calentó a 100 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió con agua, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (22 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 - 1,37 (3H, m), 1,63 - 1,77 (1H, m), 1,83 - 1,92 (1H, m), 2,01 (2H, br s), 2,62 - 2,72 (1H, m), 2,92 - 3,02 (1H, m), 3,48 - 3,55 (2H, m), 3,58 - 3,66 (1H, m), 4,28 - 4,39 (2H, m), 6,25 -

6,34 (2H, m), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,69 - 7,74 (1H, m), 7,92 (2H, br dd), 7,96 (1H, s), 14,17 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 453,2.

Intermedio 43e:

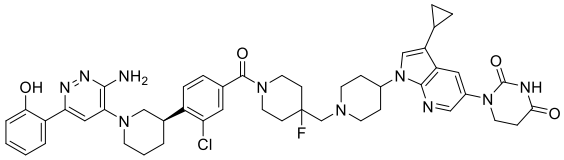
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 20f a partir del Intermedio 43d (38 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac., se sonicó, se centrifugó, y se decantó para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 100 %). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,0.

EJEMPLO 43:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

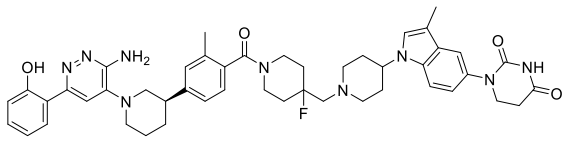


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 43e (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (37 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del

título (14 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,82 - 0,93 (2H, m), 1,70 - 2,05 (10H, m), 2,08 (2H, s), 2,15 - 2,29 (1H, m), 2,72 - 2,81 (3H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,08 - 3,22 (2H, m), 3,23 - 3,27 (1H, m), 3,44 - 3,51 (4H, m), 3,54 - 3,60 (2H, m), 3,65 - 3,75 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,13 - 4,42 (2H, m), 4,56 - 4,84 (1H, m), 6,30 - 6,70 (2H, m), 6,88 - 6,97 (2H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,34 - 7,45 (2H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,59 - 7,66 (1H, m), 7,78 - 7,89 (1H, m), 7,94 - 8,02 (1H, m), 8,17 - 8,23 (1H, m), 10,33 - 10,44 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 875,3.

EJEMPLO 44:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

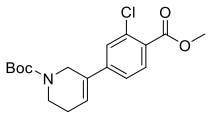


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 37g (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (32 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (22 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 1,74 (2H, m), 1,76 - 2,05 (10H, m), 2,22 (6H, s), 2,34 - 2,44 (2H, m), 2,61 - 2,70 (3H, m), 2,70 - 2,75 (3H, m), 2,97 - 3,09 (3H, m), 3,18 - 3,25 (2H, m), 3,49 - 3,59 (2H, m), 3,72 - 3,81 (2H, m), 4,20 - 4,41 (2H, m), 6,20 - 6,34 (2H, m), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,00 - 7,07 (1H, m), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,34 - 7,41 (2H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,51 - 7,59 (1H, m), 7,86 - 7,96 (1H, m), 10,20 - 10,27 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 828,3.

EJEMPLO 45

Intermedio 45a:

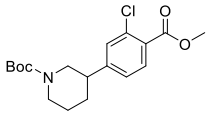
5-(3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (907 mg, 2,93 mmol), 4-bromo-2-cloro benzoato de metilo (732 mg, 2,93 mmol), $PdCl_2$(dppf) (107 mg, 0,15 mmol) y K_2CO_3 (1216 mg, 8,80 mmol), 1,4-dioxano (13,336 ml), y agua (1,334 ml) se rociaron con gas N_2 durante cinco minutos y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,00 g, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (9H, s), 2,30 - 2,44 (2H, m), 3,53 - 3,61 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,22 - 4,32 (2H, m), 6,21 - 6,43 (1H, m), 7,29 - 7,37 (1H, m), 7,42 - 7,53 (1H, m), 7,77 - 7,88 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 252,1.

Intermedio 45b:

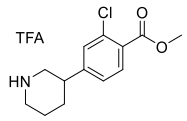
3-(3-chloro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 45a (820 mg, 2,33 mmol), 5 % de RH/C (240 mg, 0,12 mmol) y MeOH (11,65 ml) se cargó con H_2 y se agitó a t.a. durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavado con MeOH) y se concentró para dar el compuesto del título (800 mg, 97 %), que se llevó adelante sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 (9H, s), 1,56 - 1,69 (2H, m), 1,74 - 1,82 (1H, m), 2,00 - 2,06 (1H, m), 2,65 - 2,87 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,10 - 4,23 (2H, m), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,33 - 7,39 (1H, m), 7,79 - 7,87 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 266,0.

Intermedio 45c:

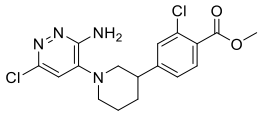
rac-metil 2-cloro-4-(piperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 45b (800 mg, 2,26 mmol) para dar el compuesto del título (829 mg, 100 %) como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 254,1.

Intermedio 45d:

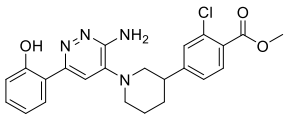
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 45c (829 mg, 2,26 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (943 mg, 4,52 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (363 mg, 42 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,63 - 1,76 (1H, m), 1,79 - 1,95 (1H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 2,10 - 2,22 (1H, m), 2,59 - 2,75 (2H, m), 2,92 - 3,08 (1H, m), 3,46 - 3,66 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,89 - 5,11 (2H, m), 6,78 (1H, s), 7,16 - 7,25 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,79 - 7,91 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 381,5.

Intermedio 45e:

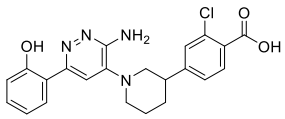
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 43d a partir del Intermedio 45d (363 mg, 0,95 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOH/EtOAc] en hexanos) dio el compuesto del título (188 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,75 (1H, m), 1,83 - 1,95 (2H, m), 1,96 - 2,04 (1H, m), 2,68 - 2,76 (1H, m), 2,77 - 2,84 (1H, m), 3,12 - 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,30 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,18 - 7,31 (1H, m), 7,42 - 7,49 (1H, m), 7,57 (2H, d), 7,74 - 7,82 (1H, m), 7,88 - 7,97 (1H, m), 14,07 - 14,38 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 439,2.

Intermedio 45f:

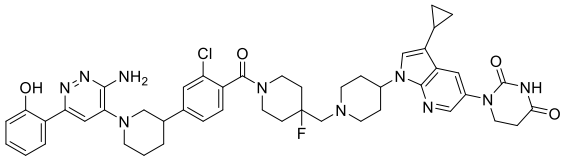
Ácido 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 45e (50 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y se acidificó con 1 M de HCl (1,1 ml), formando un precipitado blanco. La suspensión se sonicó, se centrifugó y se decantó para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 99 %), el cual se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,2.

EJEMPLO 45:

rac-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

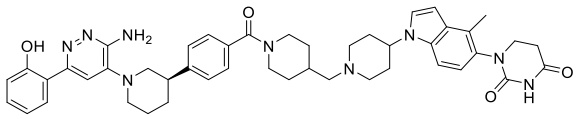


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 45f (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (26 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,5 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,73 (2H, m), 0,79 - 0,94 (2H, m),

1,64 - 1,96 (10H, m), 1,97 - 2,13 (4H, m), 2,29 - 2,36 (1H, m), 2,39 - 2,46 (1H, m), 2,73 - 2,79 (3H, m), 2,79 - 2,88 (1H, m), 2,98 - 3,09 (2H, m), 3,10 - 3,26 (5H, m), 3,50 - 3,64 (2H, m), 3,77 - 3,86 (2H, m), 4,25 - 4,39 (1H, m), 4,53 - 4,71 (1H, m), 6,15 - 6,55 (2H, m), 6,83 - 6,95 (2H, m), 7,18 - 7,30 (1H, m), 7,34 - 7,48 (3H, m), 7,52 - 7,59 (2H, m), 7,88 - 7,94 (1H, m), 7,94 - 7,98 (1H, m), 8,16 - 8,20 (1H, m), 10,32 - 10,42 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 875,5.

EJEMPLO 46:

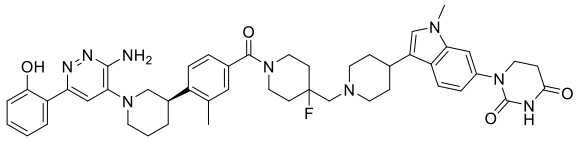
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (10 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 38b (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,0 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,20 (2H, m), 1,61 - 1,76 (2H, m), 1,77 - 1,85 (1H, m), 1,86 - 2,04 (7H, m), 2,11 - 2,28 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,73 (5H, s), 2,68 - 2,84 (1H, m), 2,92 - 3,10 (3H, m), 3,11 - 3,18 (2H, m), 3,49 - 3,58 (3H, m), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,71 - 3,79 (1H, m), 4,23 - 4,61 (2H, m), 6,25 - 6,33 (2H, m), 6,53 - 6,59 (1H, m), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,33 - 7,37 (2H, m), 7,39 - 7,43 (2H, m), 7,43 - 7,45 (1H, m), 7,46 - 7,54 (1H, m), 7,55 - 7,57 (1H, m), 7,87 - 8,01 (1H, m), 10,16 - 10,30 (1H, m), 13,99 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 796,6.

EJEMPLO 47:

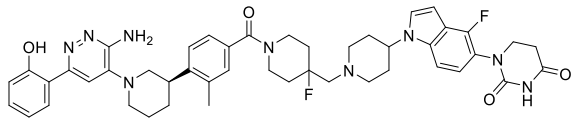
(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 9f (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,0 mg, 59 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,89 (13H, br s), 2,24 - 2,36 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,54 - 2,59 (1H, m), 2,59 - 2,65 (1H, m), 2,74 (4H, br t), 2,82 - 2,91 (1H, m), 2,94 - 3,05 (2H, m), 3,07 - 3,20 (1H, m), 3,21 - 3,29 (2H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 3,56 - 3,63 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,05 - 4,34 (1H, m), 6,18 - 6,33 (2H, m), 6,88 (2H, s), 6,93 - 6,97 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,24 (3H, s), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,51 - 7,58 (2H, m), 7,88 - 8,00 (1H, m), 10,18 - 10,39 (1H, m), 13,67 - 14,57 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 828,5.

EJEMPLO 48:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

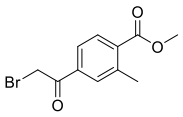


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 3g (30 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18 mg, 59 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 2,26 (12H, m), 2,40 (3H, s), 2,75 (2H, s), 2,77 - 2,85 (1H, m), 2,85 - 2,98 (2H, m), 3,00 - 3,22 (3H, m), 3,23 - 3,29 (3H, m), 3,35 - 3,48 (2H, m), 3,50 - 3,68 (3H, m), 3,72 (2H, s), 4,06 - 4,64 (2H, m), 6,39 - 6,72 (3H, m), 6,88 - 6,96 (2H, m), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,52 - 7,55 (1H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,74 - 7,90 (1H, m), 10,31 - 10,48 (1H, m) (-OH no se observó); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 832,0.

EJEMPLO 49

Intermedio 49a:

4-(2-bromoacetil)-2-metilbenzoato de metilo

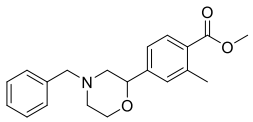


Se añadió 1-etoxiviniltri-*n*-butiltin (8,44 ml, 24,97 mmol) a 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,2 g, 22,70 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (1,593 g, 2,27 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió NBS (4,85 g, 27,24 mmol) y agua (10,00 ml), se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo)

dio el compuesto del título (4,21 g, 68 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,51 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 4,92 (2 H, s), 7,82 – 7,86 (2 H, m), 7,89 (1 H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =271,0.

Intermedio 49b:

rac-metil 4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato



Se añadió el Intermedio 49a (2,05 g, 7,56 mmol) a *N*-benciletanolamina (1,143 g, 7,56 mmol) y K_2CO_3 (1,150 g, 8,32 mmol) en MeCN (40 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Se añadieron TFA (11,65 ml, 151,23 mmol) y trietilsilano (1,758 g, 15,12 mmol) al producto crudo en DCE (40,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,80 g, 57 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,92 – 1,98 (1 H, m), 2,12 – 2,19 (1 H, m), 2,49 (3 H, s), 2,66 – 2,71 (1 H, m), 2,84 – 2,88 (1 H, m), 3,46 – 3,56 (2 H, m), 3,63 – 3,70 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,90 – 3,96 (1 H, m), 4,51 – 4,55 (1 H, m), 7,23 – 7,29 (3 H, m), 7,30 – 7,35 (4 H, m), 7,78 (1 H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =326,3.

Intermedio 49c:

(*R**)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

Intermedio 49d:

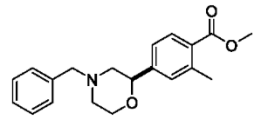
(*R**)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

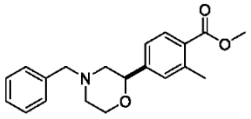
(*R*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

y

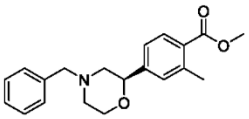
(*S*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



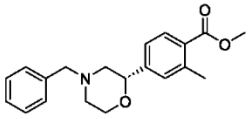
Isómero 1 (Intermedio 49c)



Isómero 2 (Intermedio 49d)



Isómero 1 o 2



Isómero 2 o 1

El Intermedio 49b (2,80 g, 8,6 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAK AD-H, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO2, fase móvil B: MEOH; tasa de flujo: 200 ml/min; Gradiente: isocrático 50 % de B; Temperatura de columna: 35 °C; Presión de contrapresión: 100 bar; Longitud de onda: 220 nm; RT1: 4,87 min; RT2: 7,49 min; Solvente de muestra: MEOH; Volumen de inyección: 9 ml). Las fracciones se concentraron para proporcionar el Intermedio 49c (1,10 g, 22 %) como un aceite verde y el Intermedio 49d (1,10 g, 22 %) como un aceite amarillo.

Intermedio 49e:

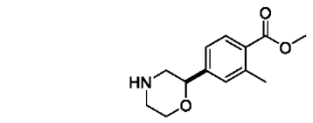
(*R**)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

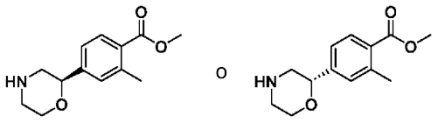
(*R*)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Isómero 1



Se añadió Pd-C (0,327 g, 0,31 mmol, 10 % en peso de Pd) al Intermedio 49c (1 g, 3,07 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla se roció con hidrógeno durante 5 minutos y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,670 g, 67 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,42 – 2,48 (1 H, m), 2,48 – 2,53 (4 H, m), 2,69 – 2,77 (2 H, m), 2,91 – 2,96 (1 H, m), 3,54 – 3,62 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,85 – 3,91 (1 H, m), 4,36 – 4,43 (1 H, m), 7,21 – 7,34 (2 H, m), 7,78 (1 H, d); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ =236,3.

Intermedio 49f:

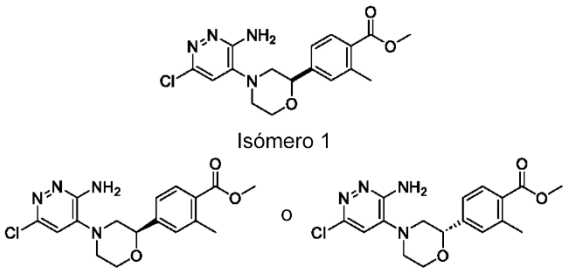
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



Isómero 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 49e (660 mg, 2,81 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,800 g, 80 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,49 (3H, s), 2,73 – 2,80 (1 H, m), 3,26 – 3,36 (2 H, m), 3,47 (1 H, d), 3,78 (3 H, s), 3,87 – 3,95 (1 H, m), 3,98 – 4,04 (1 H, m), 4,76 – 4,81 (1 H, m), 6,31 (2 H, s), 6,91 (1 H, s), 7,29 – 7,36 (2 H, m), 7,78 (1 H, d); *m/z* (ES$^+$) [M–H]+ =363,0.

Intermedio 49g:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

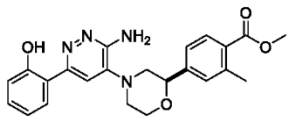
(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

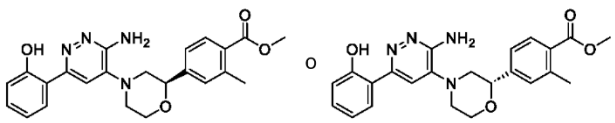
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



Isómero 1



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 49f (800 mg, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se vertió en agua (75 ml) y se filtró a través de papel de filtro para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 76 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,63 (3 H, s), 2,80 – 2,87 (1 H, m), 2,91 – 3,01 (1 H, m), 3,47 – 3,54 (2 H, m), 3,89 – 3,92 (3 H, m), 3,97 – 4,06 (1 H, m), 4,26 (1 H, d), 4,75 (1 H, d), 6,81 – 6,95 (3 H, m), 7,03 – 7,07 (1 H, m), 7,21 – 7,24 (1 H, m), 7,27 – 7,34 (4 H, m), 7,56 (1 H, d), 7,95 (1 H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,3.

Intermedio 49h:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico

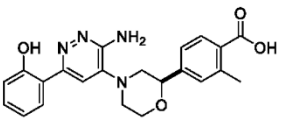
(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

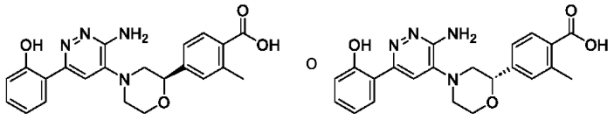
Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico



Isómero 1



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 49g (600 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se acidificó con 1 M de HCl ac., los sólidos se filtraron y secaron mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,54 (3 H, s), 2,71 – 2,83 (1 H, m), 2,88 – 3,01 (1 H, m), 3,48 – 3,65 (2 H, m), 3,97 – 4,15 (2 H, m), 4,86 (1 H, d), 6,69 – 7,00 (4 H, m), 7,03 – 7,20 (1 H, m), 7,23 – 7,31 (1 H, m), 7,32 – 7,41 (1 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,79 – 7,88 (2 H, m), 2 protones unidos al oxígeno no observados; *m/z* (ES+) [M+H]+ = 407,3.

EJEMPLO 49:

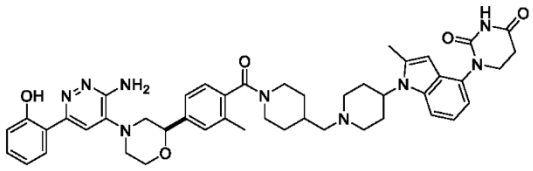
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

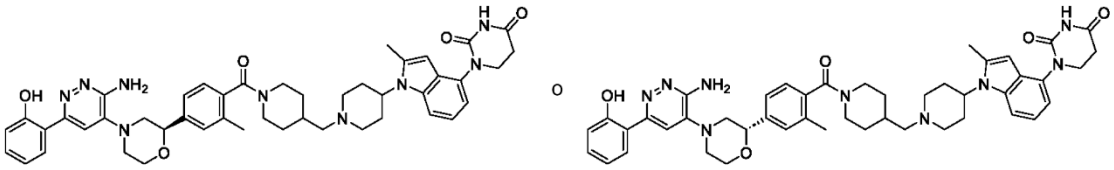
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



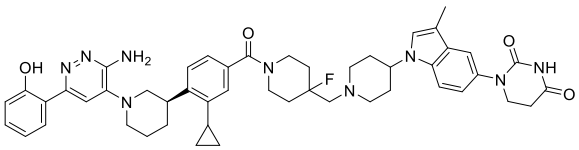
Isómero 1



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 49h (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 22d (41,7 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de agua en MeCN con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,0 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 – 1,17 (2H, m), 1,63 – 1,80 (3H, m), 1,80 – 1,94 (2H, m), 2,06 – 2,16 (2H, m), 2,17 – 2,31 (5H, m), 2,34 – 2,46 (5H, m), 2,70 – 2,92 (5H, m), 2,95 – 3,05 (3H, m), 3,33 – 3,37 (1H, m), 3,44 – 3,58 (2H, m), 3,70 – 3,76 (2H, m), 4,00 – 4,12 (2H, m), 4,17 – 4,28 (1H, m), 4,51 – 4,61 (1H, m), 4,82 (1H, d), 6,15 (1H, s), 6,48 (2H, s), 6,84 – 6,91 (3H, m), 7,00 – 7,06 (1H, m), 7,10 – 7,26 (2H, m), 7,29 – 7,39 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,93 – 7,98 (1H, m), 10,30 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,5.

EJEMPLO 50:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

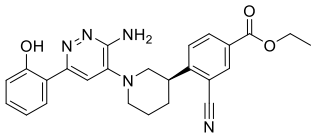


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 42e (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (38 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (20 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,74 (2H, m), 0,90 - 1,01 (2H, m), 1,62 - 1,78 (3H, m), 1,79 - 2,03 (9H, m), 2,13 - 2,19 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,35 - 2,47 (3H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,76 (3H, m), 2,76 - 2,83 (2H, m), 2,87 - 2,92 (1H, m), 3,02 - 3,07 (2H, m), 3,74 - 3,78 (3H, m), 3,83 (2H, s), 4,22 - 4,32 (2H, m), 6,17 - 6,30 (2H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,98 - 7,01 (1H, m), 7,02 - 7,07 (1H, m), 7,20 - 7,27 (2H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,51 - 7,60 (1H, m), 7,87 - 7,98 (1H, m), 10,13 - 10,30 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 854,4.

EJEMPLO 51

Intermedio 51a:

(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-cianobenzoato de etilo

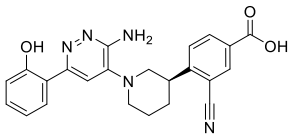


Una solución de Intermedio 43d (27 mg, 0,06 mmol), XPhOS Pd G3 (5,05 mg, 5,96 µmol), XPhos (2,84 mg, 5,96 µmol), hexianoferrato de potasio(II) trihidrato (25,2 mg, 0,06 mmol), KOAc (1,463 mg, 0,01 mmol), 1,4-dioxano (298 µl) y agua (298 µl) se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (23 mg, 87 %). *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 444,2.

Intermedio 51b:

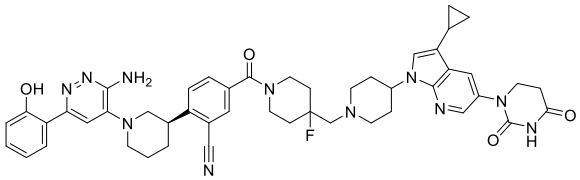
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-cianobenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 51a (22 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac., se centrifugó, se decantó, y secó hasta el producto deseado (21 mg, 100 %) el cual se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 416,2.

EJEMPLO 51:

(*R*)-2-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-5-(4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)benzonitrilo

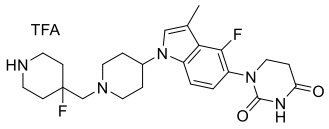


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 51b (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9,1 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,70 (2H, m), 0,82 - 0,91 (2H, m), 1,67 - 1,77 (2H, m), 1,78 - 1,84 (3H, m), 1,85 - 1,96 (3H, m), 1,97 - 2,14 (5H, m), 2,32 - 2,42 (3H, m), 2,58 - 2,62 (1H, m), 2,62 - 2,67 (2H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,08 - 3,18 (2H, m), 3,40 - 3,48 (2H, m), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,79 - 3,85 (2H, m), 4,22 - 4,35 (1H, m), 4,55 - 4,65 (1H, m), 6,24 - 6,38 (2H, m), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,42 - 7,47 (1H, m), 7,57 - 7,62 (1H, m), 7,77 (2H, s), 7,90 - 7,93 (1H, m), 7,93 - 7,98 (2H, m), 8,26 - 8,34 (1H, m), 10,36 - 10,42 (1H, m), 14,11 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 866,5.

EJEMPLO 52

Intermedio 52a:

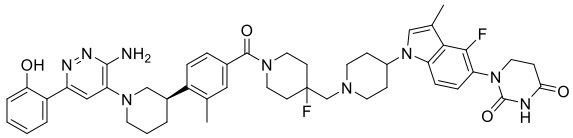
1-(4-fluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 4g (224 mg, 0,40 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (252 mg, 92 %) en la forma de una sal de ácido *bis*(trifluoroacético) como un sólido marrón. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 460,3.

EJEMPLO 52:

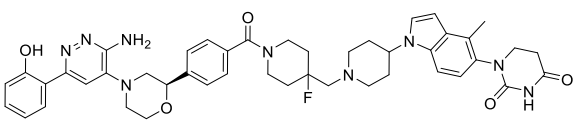
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 52a (31 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,5 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,82 (3H, m), 2,08 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,74 (4H, s), 2,86 - 2,95 (1H, m), 2,98 - 3,21 (3H, m), 3,22 - 3,28 (2H, m), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,43 - 3,66 (3H, m), 3,70 (2H, s), 4,02 - 4,58 (2H, m), 6,33 - 6,55 (2H, m), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,02 - 7,13 (1H, m), 7,24 (4H, br s), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,33 - 7,37 (1H, m), 7,38 - 7,44 (1H, m), 7,53 - 7,59 (1H, m), 7,81 - 7,92 (1H, m), 10,24 - 10,49 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 846,0.

EJEMPLO 53:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

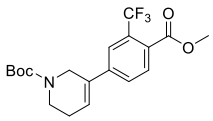


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (10 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 32g (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21,0 mg, 100 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,28 - 1,36 (1H, m), 1,52 - 1,62 (1H, m), 1,66 - 1,84 (2H, m), 1,87 - 1,93 (2H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,38 - 2,46 (3H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,65 - 2,67 (1H, m), 2,68 - 2,83 (3H, m), 2,85 - 2,95 (1H, m), 3,01 - 3,09 (2H, m), 3,15 - 3,20 (1H, m), 3,45 - 3,60 (4H, m), 3,70 - 3,80 (1H, m), 4,00 - 4,13 (2H, m), 4,19 - 4,39 (2H, m), 4,83 - 4,94 (1H, m), 6,46 - 6,49 (1H, m), 6,51 - 6,55 (1H, m), 6,81 - 6,92 (2H, m), 6,96 - 7,06 (1H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,42 - 7,47 (2H, m), 7,50 - 7,56 (3H, m), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,27 (1H, br s), 10,24 (1H, s), 13,92 - 14,46 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 816,6.

EJEMPLO 54

Intermedio 54a:

5-(4-(metoxicarbonil)-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

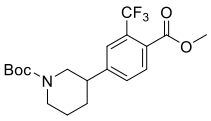


Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg, 2,07 mmol) y 4-bromo-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (961 mg, 3,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (746 mg, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (9H, s),

2,29 - 2,43 (2H, m), 3,53 - 3,63 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,23 - 4,39 (2H, m), 6,34 - 6,43 (1H, m), 7,54 - 7,65 (1H, m), 7,70 - 7,78 (1H, m), 7,78 - 7,85 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 330,0.

Intermedio 54b:

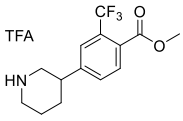
rac-terc-butilo 3-(4-(metoxicarbonil)-3-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxilato



A una solución del Intermedio 54a (746 mg, 1,94 mmol) en MeOH (9679 µl) se añadió 10 % de Pd/C (206 mg, 0,19 mmol) bajo N_2. El matraz se cargó con H_2 y se agitó a t.a. durante 16 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 100 %) como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 288,1.

Intermedio 54c:

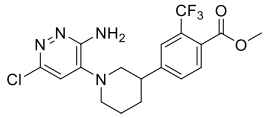
rac-metil 4-(piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 54b (750 mg, 1,76 mmol) para dar el compuesto del título (778 mg, 100 %) como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 288,3.

Intermedio 54d:

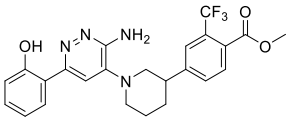
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 54c (778 mg, 1,72 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (715 mg, 100 %) como un sólido marrón, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 414,0.

Intermedio 54e:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoato

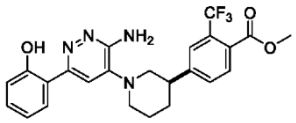


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 54d (715 mg, 1,72 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (406 mg, 50 %) como un sólido blanco incoloro. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 - 1,81 (1H, m), 1,87 - 1,97 (2H, m), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,73 - 2,86 (2H, m), 3,50 - 3,56 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,08 - 6,35 (2H, m), 6,88 (2H, s), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,77 - 7,81 (1H, m), 7,82 - 7,87 (2H, m), 7,89 - 7,96 (1H, m), 13,87 - 14,52 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 473,0.

Intermedio 54f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



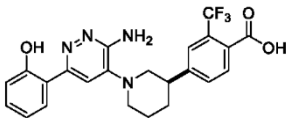
Isómero 2

El Intermedio 54e (406 mg, 0,86 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IG 21 x 250 mm; fase móvil: 45 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 75,0 ml/min; BPR: 100 bar; Temperatura de columna: 40 °C para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (37 mg, 9 % de rendimiento, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 473,0.

Intermedio 54g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



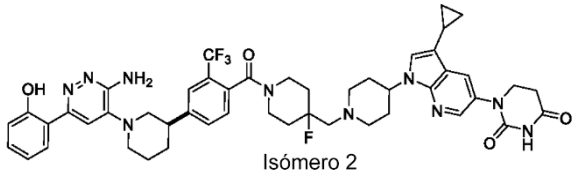
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 54f (37 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac., se filtró para dar el compuesto del título (14 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 459,1.

EJEMPLO 54:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



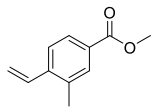
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 54g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 en 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,3 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,71 (2H, m), 0,79 - 0,91 (2H, m), 1,69 - 1,96 (9H, m), 1,97 - 2,14 (5H, m), 2,29 - 2,36 (1H, m), 2,39 - 2,44 (1H, m), 2,59 - 2,69 (2H, m), 2,73 - 2,78 (2H, m), 2,79 - 2,89 (2H, m), 2,99 - 3,22 (5H, m), 3,50 - 3,67 (2H, m), 3,75 - 3,87 (2H, m), 4,22 - 4,38 (1H, m), 4,49 - 4,65 (1H, m), 6,17 - 6,58 (2H, m), 6,84 - 6,97 (2H, m), 7,21 - 7,30 (1H, m), 7,36 - 7,45 (1H, m), 7,46 - 7,53 (1H, m), 7,54 - 7,60 (1H, m), 7,71 - 7,77 (1H, m), 7,78 - 7,82 (1H, m), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,94 - 7,98 (1H, m), 8,16 - 8,20 (1H, m), 10,32 - 10,42 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 909,5.

EJEMPLO 55

Intermedio 55a:

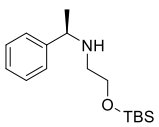
3-metil-4-vinilbenzoato de metilo



Se añadieron 1,4-dioxano (100 ml) y H_2O (20 ml) a una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (5,85 g, 43,7 mmol), aducto de Pd (dppf)Cl_2·DCM (1,78 g, 2,18 mmol) y K_2CO_3 (6,03 g, 43,7 mmol) bajo nitrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno (5x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc (50 ml), DCM (100 ml), 1 M de NaOH (25 ml) y salmuera (50 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,56 g, 93 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,35 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,45 (1H, dd), 5,84 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,72 - 7,80 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 177,1.

Intermedio 55b:

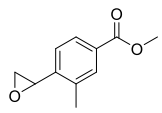
(*R*)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-N-(1-feniletil)etan-1-amina



Se añadieron K_2CO_3 (14,9 g, 108 mmol) y (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (4,63 ml, 21,6 mmol) a una solución de (*R*)-1-feniletan-1-amina (2,75 ml, 21,6 mmol) en MeCN (65 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexano y 0 a 100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (2,79 g, 46 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ -0,01 (6H, d), 0,83 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,90 (1H, br s), 2,33 - 2,41 (1H, m), 2,42 - 2,48 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,69 (1H, q), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,24 - 7,33 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 280,2.

Intermedio 55c:

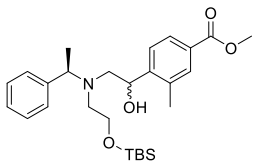
rac-metil 3-metil-4-(oxiran-2-il)benzoato



Se añadió *m*-CPBA (6,97 g, 40,4 mmol) a una solución de Intermedio 55a (3,56 g, 20,2 mmol) en DCM (81 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 15h, se lavó con 3 M de NaOH ac./salmuera/H_2O (200 ml, 1:1:2) y 3 M de NaOH ac. (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título en como un líquido incoloro (3,52 g, 91 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,43 (3H, s), 2,67 (1H, dd), 3,17 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 4,08 - 4,18 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,71 - 7,83 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 193,1.

Intermedio 55d:

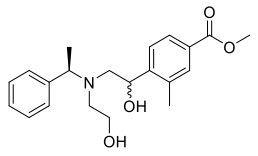
4-(2-((2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)((*R*)-1-feniletil)amino)-1-hidroxietil)-3-metilbenzoato de metilo



Una mezcla de Intermedio 55b (6,92 g, 24,8 mmol) y el Intermedio 55c (2,47 g, 12,9 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 h, a 140 °C durante 5 h, y a 150 °C durante 42 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de DCM en hexano, después EtOAc) para dar el compuesto del título (6,30 g, 104 %) como un aceite amarillo, mezcla 1:1 de diastereómeros y que contiene impurezas menores. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ -0,06 - 0,03 (6H, m), 0,80 - 0,86 (9H, m), 1,29 (3H, dd), 2,10 - 2,31 (3H, m), 2,52 - 2,74 (4H, m), 3,39 - 3,61 (2H, m), 3,79 - 3,86 (3H, m), 3,94 - 4,03 (1H, m), 4,72 - 4,85 (1H, m), 4,91 - 5,06 (1H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,26 - 7,39 (4H, m), 7,49 - 7,56 (1H, m), 7,65 - 7,72 (1H, m), 7,72 - 7,78 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 472,0.

Intermedio 55e:

4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxietil)((*R*)-1-feniletil)amino)etil)-3-metilbenzoato de metilo



Se añadió TBAF (26,7 ml, 26,7 mmol, 1 M en THF) al Intermedio 55d (6,29 g, 13,3 mmol) en THF (18 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % [0,07 M NH_3 en MeOH] en DCM) para dar el compuesto del título (3,35 g, 70 %) como un aceite amarillo y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 - 1,33 (3H, m), 2,11 - 2,29 (3H, m), 2,41 - 2,77 (4H, m), 3,37 - 3,52 (2H, m), 3,81 - 3,87 (3H, m), 3,93 - 4,05 (1H, m), 4,47 - 4,59 (1H, m), 4,71 - 4,88 (1H, m), 5,08 - 5,25 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,27 - 7,40 (4H, m), 7,49 - 7,56 (1H, m), 7,64 - 7,72 (1H, m), 7,73 - 7,79 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 358,4.

Intermedio 55f:

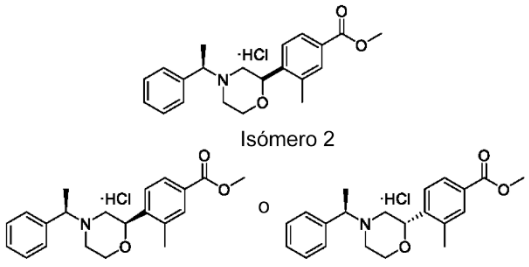
3-metil-4-((*R**)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

3-metil-4-((*R*)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

3-metil-4-((*S*)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Se añadió DIAD (2,51 ml, 12,9 mmol) gota a gota a una solución de Intermedio 55e (3,29 g, 9,21 mmol) y *tri-n*-butilfosfina (3,34 ml, 13,4 mmol) en THF (65 ml) a 0 °C. La

mezcla se agitó a 0 °C durante 3 minutos y a t.a. durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos). Se concentraron las fracciones del producto a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano y se acidificó con 4 M de HCl en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % acetona en hexanos) para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (1,07 g, 31 %) como un sólido blanco y sal de clorhidrato. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,72 (3H, br d), 2,23 (3H, s), 2,70 - 2,82 (1H, m), 2,98 - 3,14 (2H, m), 3,73 (1H, br d), 3,81 (3H, s), 4,13 - 4,26 (2H, m), 4,48 - 4,61 (1H, m), 5,24 (1H, br d), 7,39 - 7,49 (4H, m), 7,61 (2H, br d), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, br d), 11,64 (1H, br d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 340,2.

Intermedio 55g:

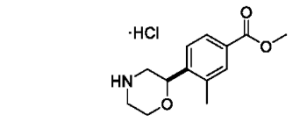
(*R**)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

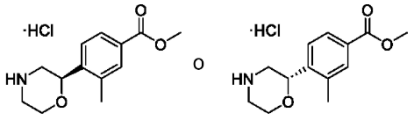
(*R*)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Isómero 2



Se añadió EtOH (34 ml) a una mezcla de Intermedio 55f (951 mg, 2,53 mmol) y Pd/C (269 mg, 0,25 mmol, 10 % en peso de Pd). La mezcla se roció con H_2 durante 3 minutos y se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (653 mg, 95 %) como un sólido blanco y sal de clorhidrato. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,38 (3H, s), 2,86 (1H, t), 3,11 (1H, td), 3,21 - 3,39 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,99 (1H, td), 4,12 (1H, dd), 5,09 (1H, br d), 7,54 (1H, d), 7,77 - 7,85 (2H, m), 9,63 (2H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 236,1.

Intermedio 55h:

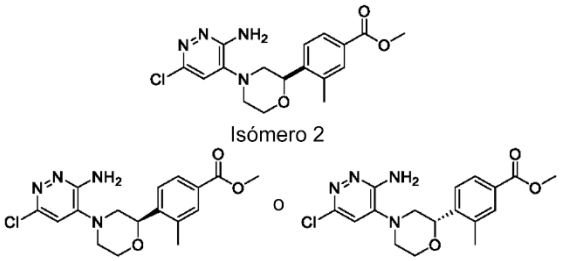
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 55g (708 mg, 2,61 mmol) usando DMSO como solvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (738 mg,

78 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,40 (3H, s), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,81 (1H, td), 3,38 (1H, br d), 3,48 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 3,95 - 4,09 (2H, m), 4,95 (1H, br d), 6,26 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,74 - 7,83 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 363,1.

Intermedio 55i:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

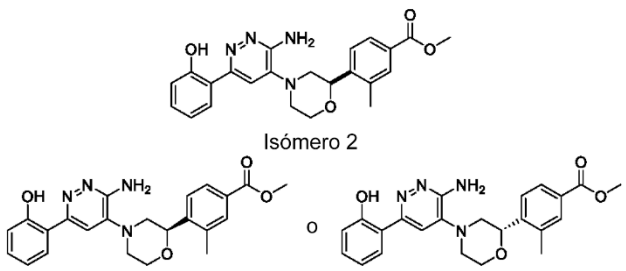
(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 55h (732 mg, 2,02 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (731 mg, 86 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,43 (3H, s), 2,72 - 2,81 (1H, m), 2,89 (1H, ddd), 3,47 - 3,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,05 - 4,13 (2H, m), 5,00 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,81 - 6,89 (2H, m), 7,21 (1H, t), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,91 (1H, d), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,2.

Intermedio 55j:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico

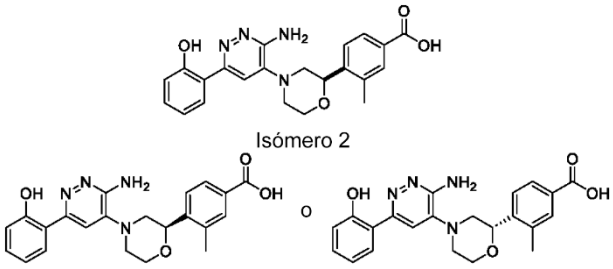
(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 55i (726 mg, 1,73 mmol). La mezcla se acidificó a pH 3, se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM–IPA (3:1, 3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM–hexanos (1:1) para dar el compuesto del título (568 mg, 81 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,41 (3H, s), 2,78 (1H, br t), 2,86 - 2,95 (1H, m), 3,53 (2H, br t), 4,08 (2H, br d), 4,99 (1H, br d), 6,47 (2H, br s), 6,81 - 6,94 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,90 (1H, d), 12,68 - 14,16 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 407,2.

EJEMPLO 55:

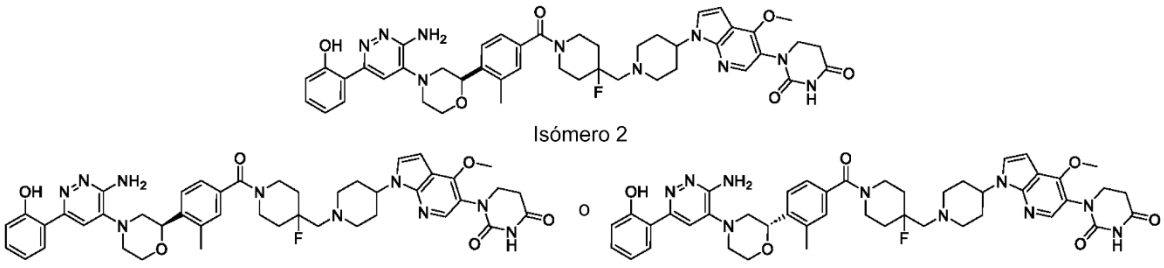
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2

o

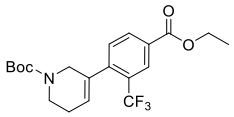
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 33h (23 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (22,5 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 1,80 (2H, m), 1,82 - 1,92 (3H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 2,03 - 2,14 (2H, m), 2,33 - 2,39 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,59 - 2,79 (4H, m), 2,82 - 2,95 (2H, m), 3,01 - 3,12 (2H, m), 3,12 - 3,23 (1H, m), 3,23 -

3,28 (1H, m), 3,45 - 3,59 (4H, m), 3,60 - 3,79 (2H, m), 4,05 - 4,17 (2H, m), 4,25 (3H, s), 4,59 - 4,71 (1H, m), 4,92 - 5,03 (1H, m), 6,33 - 6,58 (2H, m), 6,80 - 6,91 (3H, m), 7,20 - 7,32 (3H, m), 7,54 - 7,59 (2H, m), 7,60 - 7,67 (1H, m), 7,88 - 7,97 (1H, m), 7,99 - 8,07 (1H, m), 10,26 - 10,39 (1H, m), 13,89 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 847,4.

EJEMPLO 56

Intermedio 56a:

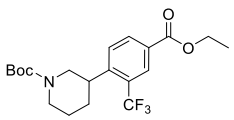
5-(4-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,23 mmol) y 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de etilo (0,961 g, 3,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,10 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (3H, s), 1,50 (9H, br s), 2,23 - 2,40 (2H, m), 3,54 - 3,67 (2H, m), 4,02 - 4,12 (2H, m), 4,44 (2H, d), 5,70 - 5,85 (1H, m), 7,30 - 7,46 (1H, m), 8,12 - 8,23 (1H, m), 8,36 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 344,0

Intermedio 56b:

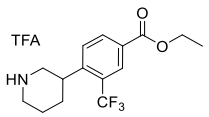
rac-terc-butilo 3-(4-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Preparado con un método análogo al Intermedio 54b a partir del Intermedio 56a (1,11 g, 2,78 mmol) para dar el compuesto del título (1,12 mg, 100 %) como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 344,6.

Intermedio 56c:

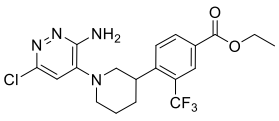
rac-etil 4-(piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 56b (1,12 g, 2,79 mmol) para dar el compuesto del título (1,16 g, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 301,0.

Intermedio 56d:

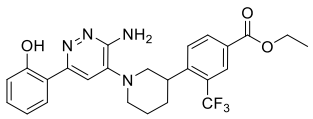
rac-etil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 56c (1,16 g, 2,79 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (582 mg, 2,79 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (1,20 g, 100 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 429,0.

Intermedio 56e:

rac-etil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoato

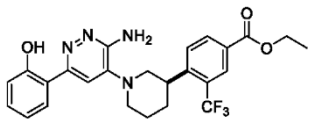


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 56d (210 mg, 0,49 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (195 mg, 82 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,43 (3H, s), 1,72 - 1,87 (1H, m), 1,89 - 2,02 (1H, m), 2,06 - 2,10 (1H, m), 2,08 - 2,17 (1H, m), 2,70 - 2,81 (1H, m), 2,84 - 2,95 (1H, m), 3,41 - 3,54 (1H, m), 3,59 - 3,68 (2H, m), 4,37 - 4,51 (2H, m), 4,75 - 4,93 (2H, m), 6,83 - 6,96 (1H, m), 7,04 - 7,11 (1H, m), 7,28 (2H, s), 7,53 - 7,66 (2H, m), 8,16 - 8,28 (1H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 13,42 - 14,02 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,5.

Intermedio 56f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



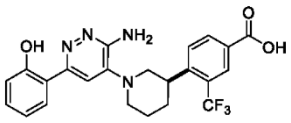
Isómero 2

El Intermedio 56e (195 mg, 0,40 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak ID 21 mm x 250 mm x 5 mm; fase móvil: 25 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 70; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (63 mg, 32 % de rendimiento, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,0.

Intermedio 56g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



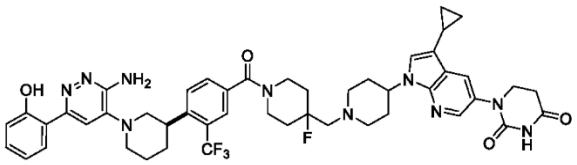
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 56f (63 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (56 mg, 94 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 457,2.

EJEMPLO 56:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



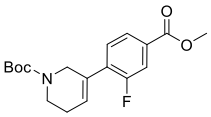
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 56g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,1 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,68 - 1,86 (6H, m), 1,87 - 1,97 (3H, m), 1,97 - 2,13 (4H, m), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,47 - 2,49 (1H, m), 2,53 - 2,57 (1H, m), 2,58 - 2,62 (1H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,73 - 2,80 (2H, m), 3,01 - 3,08 (2H, m), 3,10 - 3,26 (2H, m), 3,37 - 3,43 (1H, m), 3,44 - 3,59 (1H, m), 3,65 - 3,73 (1H, m), 3,78 - 3,87 (2H, m), 4,22 - 4,41 (1H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 6,18 - 6,33 (2H, m), 6,82 - 6,96 (2H, m), 7,14 - 7,31 (1H, m), 7,38 - 7,48 (1H, m), 7,50 - 7,59 (1H, m), 7,70 - 7,82 (2H, m), 7,85 - 7,99 (3H, m), 8,10 - 8,24 (1H, m), 10,33 - 10,43 (1H, m), 14,06 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 909,4.

EJEMPLO 57

Intermedio 57a:

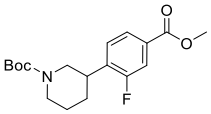
5-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,23 mmol) y 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (0,754 g, 3,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (964 mg, 89 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (9H, s), 2,26 - 2,32 (2H, m), 3,44 - 3,53 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,12 - 4,22 (2H, m), 6,06 - 6,32 (1H, m), 7,49 - 7,58 (1H, m), 7,66 - 7,73 (1H, m), 7,76 - 7,83 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 236,1.

Intermedio 57b:

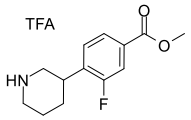
rac-terc-butilo 3-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Preparado con un método análogo Al Intermedio 54b a partir del Intermedio 57a (857 mg, 2,54 mmol) para dar el compuesto del título (857 mg, 88 %), como un aceite incoloro que se llevó adelante sin una purificación intermedia. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (9H, s), 1,58 - 1,73 (2H, m), 1,75 - 1,84 (1H, m), 1,96 - 2,06 (1H, m), 2,69 - 2,82 (1H, m), 2,82 - 2,92 (1H, m), 3,00 - 3,10 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,06 - 4,31 (2H, m), 7,26 - 7,35 (1H, m), 7,66 - 7,74 (1H, m), 7,77 - 7,85 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 338,1.

Intermedio 57c:

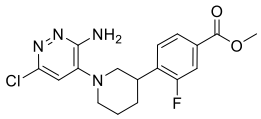
rac-metil 3-fluoro-4-(piperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 57b (857 mg, 2,54 mmol) para dar el compuesto del título (892 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 238,2.

Intermedio 57d:

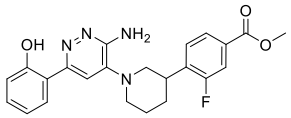
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 57c (892 mg, 2,54 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1059 mg, 5,08 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (474 mg, 51 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 1,72 (1H, m), 1,80 - 1,86 (1H, m), 1,87 - 1,98 (2H, m), 2,58 - 2,70 (1H, m), 2,77 - 2,87 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,42 - 3,51 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,14 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,55 - 7,62 (1H, m), 7,65 - 7,71 (1H, m), 7,76 - 7,82 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 365,3.

Intermedio 57e:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoato



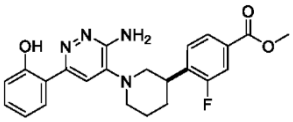
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 57d (474 mg, 1,30 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1 a 7 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (281 mg, 51 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 - 1,78 (1H, m), 1,82 - 1,91 (1H, m), 1,93 - 2,02 (2H, m), 2,64 - 2,75 (1H, m), 2,86 - 3,01 (1H, m), 3,38 - 3,47 (1H, m), 3,49 - 3,54 (1H, m), 3,56 - 3,61 (1H, m), 3,84 - 3,89 (3H, m), 6,19 - 6,42 (2H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,60 - 7,66 (1H, m), 7,66 - 7,73 (1H, m), 7,76 - 7,84 (1H, m), 7,88 - 7,95 (1H, m), 14,11 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 423,5.

Intermedio 57f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

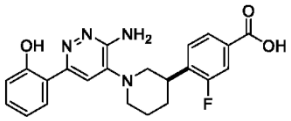
El Intermedio 57e (200 mg, 0,49 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ 21 mm x 250 mm x 5 mm; fase móvil: 20 % de MeOH en $scCO_2$; tasa de flujo:

75 ml/min; BPR: 100 bar; Temperatura de columna: 40 °C para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (57 mg, 28 % de rendimiento, 99 % de ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 423,1.

Intermedio 57g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



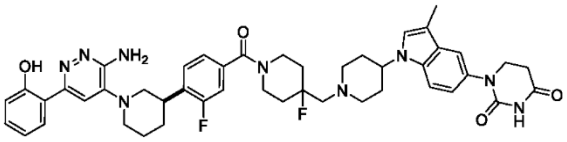
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 57f (56 mg, 0,13 mmol). Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 M de HCl ac., y se filtró para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 100 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 407,1.

EJEMPLO 57:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



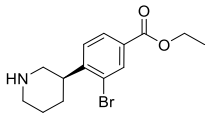
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 57g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 1k (26 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,4 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,82 (4H, m), 1,83 - 2,07 (10H, m), 2,23 (3H, s), 2,40 (3H, br t), 2,59 (1H, br s), 2,66 (2H, br d), 2,72 (3H, t), 2,90 - 2,98 (1H, m), 3,03 (2H, br d), 3,51 (1H, br d), 3,60 (1H, br d), 3,76 (2H, t), 4,27 (2H, br s), 6,28 (2H, s), 6,84 - 6,88 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,20 - 7,29 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,93 (1H, d), 10,23 (1H, s), 14,06 - 14,51 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 832,4.

EJEMPLO 58

Intermedio 58a:

(*R*)-3-bromo-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo

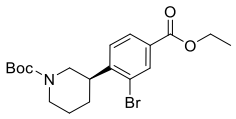


Una solución del Intermedio 12b (500 mg, 1,22 mmol) en EtOH (3,1 ml) se cargó con K_2CO_3 (846 mg, 6,12 mmol) y se agitó a 80 °C durante 4 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para dar el compuesto

del título (382 mg, 100 %) como un sólido naranja, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 314,3.

Intermedio 58b:

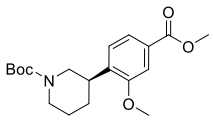
(*R*)-3-(2-bromo-4-(etoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del Intermedio 58a (382 mg, 1,22 mmol) en DCM (11,7 ml) se añadió Boc_2O (312 µl, 1,35 mmol) y Et_3N (205 µl, 1,47 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (396 mg, 78 %) como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 309,9.

Intermedio 58c:

terc-butilo (*R*)-3-(2-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato

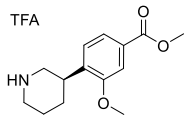


Una solución de Intermedio 58b (280 mg, 0,68 mmol), *t*-BuXPhos Pd G3 (53,9 mg, 0,07 mmol), *t*-BuXPhos (28,8 mg, 0,07 mmol), Cs_2CO_3 (266 mg, 0,81 mmol), PhMe (1698 µl) y MeOH (1698 µl) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró, y concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 %

de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (140 mg, 59 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,44 - 1,51 (1H, m), 1,61 - 1,76 (2H, m), 1,78 - 1,87 (1H, m), 2,68 - 2,87 (2H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,86 - 3,91 (3H, m), 3,94 - 4,03 (2H, m), 7,33 - 7,41 (1H, m), 7,46 - 7,50 (1H, m), 7,53 - 7,61 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M–Boc+2H]$^+$ = 250,1.

Intermedio 58d:

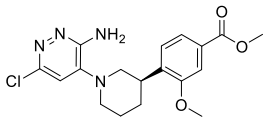
(*R*)-3-metoxi-4-(piperidin-3-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 58c (150 mg, 0,43 mmol) para dar el compuesto del título (199 mg, 100 %) como un aceite morado, el cual se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 250,6.

Intermedio 58e:

(*R*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoato de metilo

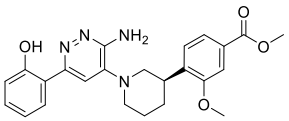


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 58d (199 mg, 0,43 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (89 mg, 0,43 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (80 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 - 1,74 (1H, m), 1,76 -

1,87 (2H, m), 1,87 - 1,94 (1H, m), 2,60 - 2,75 (2H, m), 3,34 - 3,40 (1H, m), 3,41 - 3,47 (1H, m), 3,53 - 3,63 (1H, m), 3,84 - 3,88 (3H, m), 3,88 - 3,93 (3H, m), 6,03 - 6,12 (2H, m), 6,96 - 7,00 (1H, m), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,48 - 7,51 (1H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,1.

Intermedio 58f:

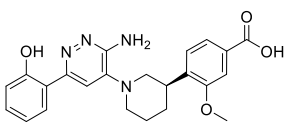
(*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 58e (70 mg, 0,21 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (70 mg, 76 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,66 - 1,78 (1H, m), 1,81 - 1,88 (1H, m), 1,89 - 1,98 (2H, m), 2,65 - 2,73 (1H, m), 2,78 - 2,87 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,48 - 3,57 (1H, m), 3,59 - 3,66 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,19 - 6,30 (2H, m), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,45 - 7,51 (2H, m), 7,52 - 7,56 (1H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,88 - 7,94 (1H, m), 14,21 - 14,29 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,3.

Intermedio 58g:

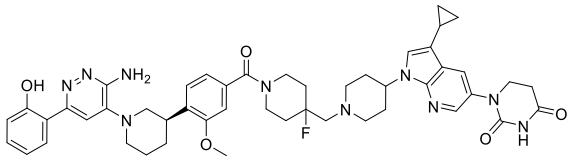
Ácido (*R*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 58f (70 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida parcialmente, se acidificó con 1 M de HCl ac., se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 99 %) en forma de un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,3.

EJEMPLO 58:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

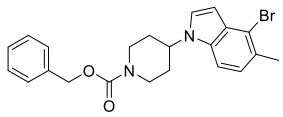


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 58g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (26 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,70 (2H, m), 0,81 - 0,89 (2H, m), 1,63 - 1,77 (3H, m), 1,78 - 1,88 (4H, m), 1,89 - 2,01 (4H, m), 2,01 - 2,12 (3H, m), 2,33 - 2,41 (2H, m), 2,58 - 2,62 (1H, m), 2,62 - 2,69 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,81 - 2,88 (1H, m), 2,99 - 3,07 (2H, m), 3,10 - 3,23 (1H, m), 3,37 - 3,44 (1H, m), 3,45 - 3,58 (2H, m), 3,61 - 3,68 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,86 (3H, s), 4,10 - 4,39 (1H, m), 4,54 - 4,66 (1H, m), 6,19 - 6,32 (2H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,98 - 7,04 (2H, m), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,43 - 7,46 (1H, m), 7,49 - 7,59 (1H, m), 7,91 - 7,94 (1H, m), 7,94 - 7,96 (1H, m), 8,16 - 8,18 (1H, m), 10,28 - 10,42 (1H, m), 12,52 - 12,98 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,5.

EJEMPLO 59

Intermedio 59a:

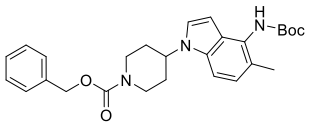
4-(4-bromo-5-metil-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir de 4-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (4,48 g, 14,28 mmol) y 4-bromo-5-metil-1*H*-indol (1,0 g, 4,76 mmol) en DMF (19 ml). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,992 g, 49 %) como un sólido durazno claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,82-2,02 (4H, m), 2,43 (3H, s), 3,07 (2H, br s), 4,20 (2H, br d), 4,61 (1H, br t), 5,12 (2H, br s), 6,37 (1H, br s), 7,11 (1H, br d), 7,27-7,37 (1H, m), 7,40 (4H, br d), 7,53 (1H, br d), 7,58 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 429,1.

Intermedio 59b:

4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

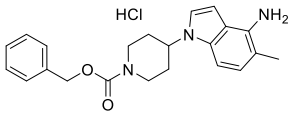


Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) a una mezcla de Intermedio 59a (0,299 g, 0,7 mmol), carbamato de *terc*-butilo (0,246 g, 2,10 mmol), XPhos Pd G3 (0,059 g, 0,07 mmol) y Cs_2CO_3 (0,570 g, 1,75 mmol) bajo N_2. La mezcla se roció con N_2. La

suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió a t.a. La mezcla se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,323 g, 99 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 464,3.

Intermedio 59c:

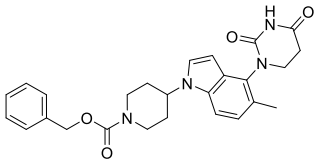
4-(4-amino-5-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Una solución del Intermedio 59b (322,6 mg, 0,70 mmol) y 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,740 ml, 6,96 mmol) se agitó a t.a. durante 1 h y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato (0,253 g, 100 %) como un sólido rosa. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 365,4.

Intermedio 59d:

4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

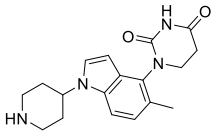


Se añadieron ácido acrílico (0,137 ml, 2,00 mmol) y el Intermedio 59c (0,182 g, 0,5 mmol) a un vial de centelleo. La mezcla se dejó agitar a 100 °C durante 3 h. Después,

la mezcla se enfrió a t.a. y después se añadió AcOH (3 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 min. Después se añadió urea (0,180 g, 3,00 mmol). La solución resultante se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (0,141 g, 61 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 461,2.

Intermedio 59e:

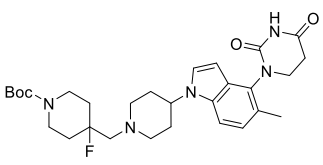
1-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Una solución del Intermedio 59d (141,4 mg, 0,31 mmol), Pd/C (32,7 mg, 0,03 mmol), y MeOH (3 ml) se cargó con H_2. La suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 16 h, después se enfrió a t.a. La mezcla se purgó con N_2, se filtró a través de celite, y se concentró para dar el compuesto del título (0,100 g, 100 %) como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 327,1.

Intermedio 59f:

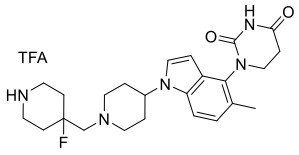
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 59e (17 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 6f (21 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (24 mg, 85 %) como un sólido rojizo marrón pegajoso. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 542,3.

Intermedio 59g:

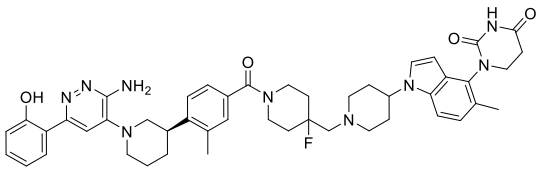
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 59f (23 mg, 0,04 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título en la forma de una sal de bis-trifluoroacetato (25 mg, 88 %) como un sólido marrón claro después de triturar con éter de dietilo. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 442,3.

EJEMPLO 59:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 59g (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,7 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,80 (2H, m), 1,86 - 1,94 (4H, m), 1,95 - 2,06 (3H, m), 2,23 (2H, s), 2,37 (1H, s), 2,41 (3H, s), 2,57 - 2,58 (1H, m), 2,58 - 2,68 (5H, m), 2,69 - 2,78 (3H, m), 2,80 - 2,89 (2H, m), 3,01 - 3,07 (2H, m), 3,08 - 3,20 (1H, m), 3,47 - 3,52 (2H, m), 3,55 - 3,63 (3H, m), 3,72 - 3,79 (1H, m), 4,12 - 4,27 (1H, m), 4,28 - 4,37 (1H, m), 6,22 - 6,31 (2H, m), 6,37 - 6,45 (1H, m), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,00 - 7,07 (1H, m), 7,21 - 7,27 (3H, m), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,54 - 7,60 (1H, m), 7,91 - 7,97 (1H, m), 8,23 - 8,31 (1H, m), 10,25 - 10,33 (1H, m), 14,12 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 828,6.

EJEMPLO 60:

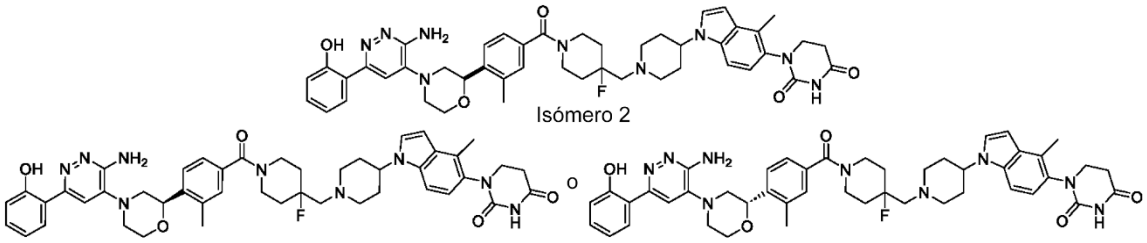
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



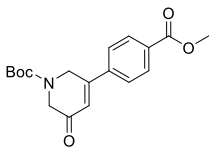
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16,4 mg, 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,91 (8H, br d), 2,32 (3H, s), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,43 - 2,47 (1H, m), 2,58 - 2,78 (4H, m), 2,80 - 2,94 (3H, m), 2,98 - 3,20 (3H, m), 3,39 - 3,63 (5H, m), 3,70 - 3,80 (1H, m), 4,03 - 4,15 (2H, m), 4,18 - 4,41 (2H, m), 4,93 - 5,05 (1H, m), 6,41 - 6,51 (1H, m), 6,52 - 6,57 (1H, m), 6,85 - 6,93 (2H, m), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,27 - 7,30 (1H, m), 7,37 - 7,44 (1H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,55 - 7,60 (2H, m), 7,88 - 7,97 (1H, m), 10,17 - 10,29 (1H, m), 12,42 - 14,03 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 61

Intermedio 61a:

5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-oxo-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

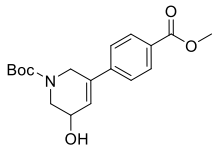


Preparado con un método análogo al Intermedio 26b a partir del Intermedio 26a (9,30 g, 36,43 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (9,83 g, 54,65 mmol). La

purificación mediante FSC (gradiente de elución: 15 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (10,5 g, 87 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 - 1,54 (9H, m), 3,96 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,66 (2H, br s), 6,57 (1H, s), 7,63 (2H, br d), 8,12 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 232,1.

Intermedio 61b:

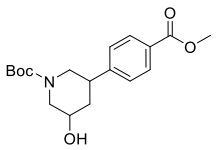
rac-terc-butilo 3-hidroxi-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato



Preparado con un método análogo al Intermedio 26c a partir del Intermedio 61a (5,96 g, 18,00 mmol). La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl y se concentró parcialmente a presión reducida. La reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con 1 N de HCl, se secó con MgSO4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (6,02 g, 100 %) como una goma blanca, que se llevó adelante sin purificación adicional. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,44 - 1,49 (9H, m), 1,73 - 1,91 (1H, m), 3,53 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 4,15 - 4,25 (1H, m), 4,30 - 4,41 (2H, m), 6,32 - 6,35 (1H, m), 7,50 (2H, br d), 8,01 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{BuO}]^+$ = 260,1.

Intermedio 61c:

3-hidroxi-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Una solución del Intermedio 61b (6,00 g, 18 mmol), Pd/C (1,91, 1,80 mmol) y MeOH (180 ml) se cargó con H_2 y se agitó a t.a. durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,83 g, 97 %) como una mezcla 3:2 de isómeros como una goma blanca, que se llevó adelante sin purificación intermedia. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,38 - 1,51 (m, 9H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 2,27 (br d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,43 - 3,06 (m, 3H), 3,75 (td, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,03 - 4,45 (m, 2H), 7,33 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,92 - 8,05 (m, 2H). $[M–tBu+2H]^+$ = 280,0.

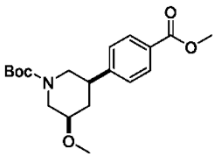
Intermedio 61d:

(3*R*,5*R*)-3-metoxi-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

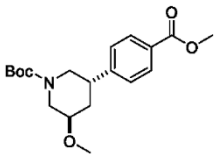
y

Intermedio 61e:

(3*R*,5*S*)-3-metoxi-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



intermedio 61d



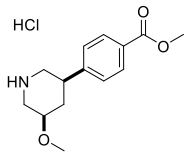
Intermedio 61e

A una solución del Intermedio 61c (1,25 g, 3,73 mmol) en DMF (14,63 ml) se añadió NaH (0,298 g, 7,45 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos antes de

añadir MeI (0,280 ml, 4,47 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 35 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título () isómero *cis* (0,560 g, 43 %) e isómero *trans* (0,110 g, 8 %) en como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 - 1,49 (9H, m), 1,70 - 1,85 (1H, m), 2,14 (1H, br dd), 2,61 - 2,90 (2H, m), 3,07 - 3,18 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 - 3,56 (1H, m), 3,87 - 3,93 (3H, m), 4,01 - 4,29 (1H, m), 4,29 - 4,41 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,96 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 294,1.

Intermedio 61f:

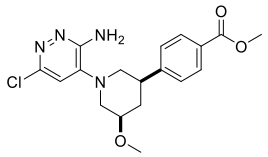
rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 2e a partir del Intermedio 61d (510 mg, 1,46 mmol) para dar el compuesto del título (415 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido clorhídrico como un sólido blanquecino, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,9.

Intermedio 61g:

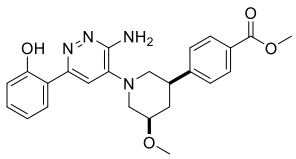
rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 61f (416 mg, 1,46 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1 a 5 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (490 mg, 89 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,59 - 1,67 (1H, m), 2,42 - 2,54 (2H, m), 2,66 (1H, t), 3,01 - 3,09 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,49 - 3,60 (2H, m), 3,74 (1H, br dd), 3,88 (3H, s), 4,79 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,99 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,1.

Intermedio 61h:

rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 61g (410 mg, 1,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1 a 4 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (151 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,63 - 1,72 (1H, m), 2,49 (1H, br d), 2,61 (1H, t), 2,76 (1H, t), 3,40 - 3,50 (4H, m), 3,58 - 3,66 (2H, m), 3,82 (1H, br dd), 3,89 (3H, s), 4,88 (2H, s), 6,90 (1H, t), 6,98 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,37 - 7,41 (3H, m), 7,63 (1H, d), 8,01 (2H, d), 13,75 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

Intermedio 61i:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

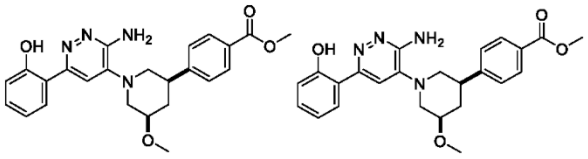
((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

Intermedio 61j:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



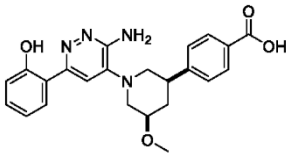
Isómero 1 Isómero 2

El Intermedio 61h (151 mg, 0,35 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA 4,6 mm x 100 mm x 5 mm; fase móvil: 10 a 60 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 4,0 ml/min; BPR: 357 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el Intermedio 61i que eluyó primero de la columna (72 mg, 99 % ee) y el Intermedio 61j que eluyó segundo de la columna (70 mg, 99 % ee) como sólidos blanquecinos. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

Intermedio 61k:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



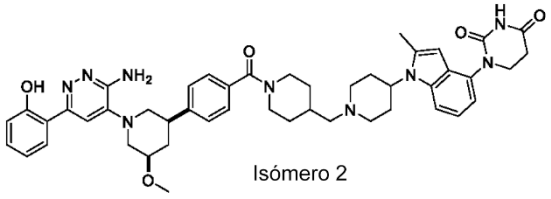
Isómero 2

Una solución de Intermedio 61j (70 mg, 0,16 mmol) y LiOH (23,15 mg, 0,97 mmol), agua (537 µl), MeOH (537 µl) y THF (537 µl) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 N de HCl a pH 4-5 y se filtró para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, 87 %) como un sólido blanco, que se llevó adelante sin purificación. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,2.

EJEMPLO 61:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

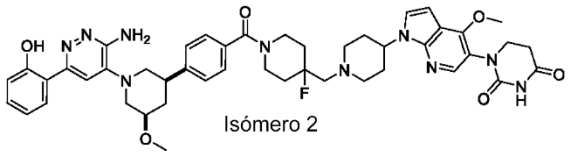
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (11 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 22d (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del

título (10,8 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,82 (3H, m), 2,08 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,74 (4H, s), 2,86 - 2,95 (1H, m), 2,98 - 3,21 (3H, m), 3,22 - 3,28 (2H, m), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,43 - 3,66 (3H, m), 3,70 (2H, s), 4,02 - 4,58 (2H, m), 6,33 - 6,55 (2H, m), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,02 - 7,13 (1H, m), 7,24 (4H, br s), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,33 - 7,37 (1H, m), 7,38 - 7,44 (1H, m), 7,53 - 7,59 (1H, m), 7,81 - 7,92 (1H, m), 10,24 - 10,49 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 847,5

EJEMPLO 62:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

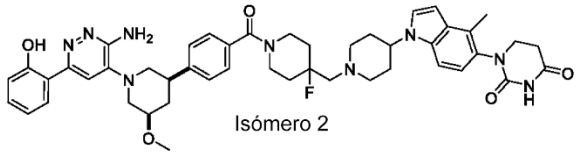
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (11 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 33h (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10,5 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 - 1,62 (1H, m), 1,64 - 1,80 (2H, m), 1,81 - 1,92 (3H, m), 1,94 - 2,13 (3H, m), 2,31 - 2,41 (3H, m), 2,53 - 2,56 (1H, m), 2,58 - 2,70 (3H, m), 2,71 - 2,84 (2H, m), 3,01 - 3,10 (2H, m), 3,11 - 3,17 (1H, m), 3,18 - 3,27 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,55 - 3,69 (2H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 3,80 - 3,88 (1H, m), 4,25 (4H, s), 4,56 - 4,74 (1H, m), 6,31 - 6,53 (2H, m), 6,82 -

6,87 (1H, m), 6,87 - 6,95 (2H, m), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,37 - 7,42 (2H, m), 7,43 - 7,49 (2H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,62 - 7,67 (1H, m), 7,92 - 7,98 (1H, m), 7,98 - 8,04 (1H, m), 10,29 - 10,39 (1H, m), 13,77 - 14,56 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 861,6.

EJEMPLO 63:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

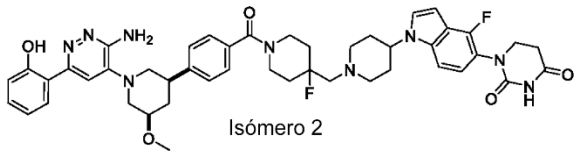


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (11 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,0 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,64 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 1,94 (3H, m), 1,95 - 2,11 (3H, m), 2,29 - 2,33 (3H, m), 2,33 - 2,38 (1H, m), 2,39 - 2,48 (2H, m), 2,53 - 2,57 (1H, m), 2,58 - 2,69 (2H, m), 2,70 - 2,84 (4H, m), 2,98 - 3,07 (1H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,18 - 3,29 (2H, m), 3,38 - 3,40 (3H, m), 3,47 - 3,57 (3H, m), 3,69 - 3,78 (2H, m), 3,80 - 3,87 (1H, m), 4,15 - 4,41 (2H, m), 6,25 - 6,49 (2H, m), 6,50 - 6,63 (1H, m), 6,84 - 6,94 (2H, m), 6,98 - 7,10 (1H, m), 7,20 - 7,31 (1H, m), 7,37 - 7,43 (3H, m), 7,44 - 7,48 (2H, m), 7,49 - 7,57 (1H, m), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,90 - 8,06 (1H, m), 10,20 - 10,30 (1H, m), 13,79 - 14,54 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 844,7.

EJEMPLO 64:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

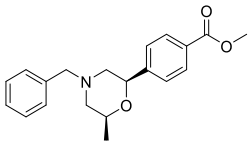


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (11 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 3g (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % FA) para dar el compuesto del título (12,4 mg, 62 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,53 - 1,64 (1H, m), 1,65 - 1,83 (2H, m), 1,83 - 1,95 (3H, m), 1,95 - 2,11 (3H, m), 2,31 - 2,37 (1H, m), 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,58 - 2,69 (2H, m), 2,72 - 2,82 (3H, m), 2,99 - 3,10 (2H, m), 3,17 - 3,26 (2H, m), 3,38 - 3,40 (3H, m), 3,44 - 3,64 (3H, m), 3,67 - 3,78 (4H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,21 - 4,32 (1H, m), 4,32 - 4,47 (1H, m), 6,31 - 6,50 (1H, m), 6,52 - 6,63 (1H, m), 6,83 - 6,96 (2H, m), 7,07 - 7,19 (1H, m), 7,22 - 7,32 (1H, m), 7,41 (2H, s), 7,46 (3H, s), 7,55 - 7,68 (2H, m), 7,84 - 8,02 (1H, m), 10,38 - 10,47 (1H, m), 14,03 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 848,7.

EJEMPLO 65

Intermedio 65a:

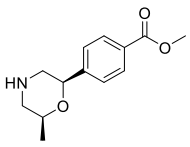
4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Se añadió (*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (0,86 g, 5,20 mmol) a una suspensión de 4-(2-bromoacetil) benzoato de metilo (1,34 g, 5,20 mmol) y K_2CO_3 (0,79 g, 5,73 mmol) en MeCN (7,7 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCM (8,0 ml) y TFA (8,0 ml, 104 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió trietilsilano (0,83 ml, 5,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió más trietilsilano (0,83 ml, 5,20 mmol) y se continuó agitando a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron HCl (30 M) K_2CO_3 sat. ac./H_2O (50 ml, 1:3) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,22 g, 72 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (3H, d), 1,78 (1H, t), 1,85 (1H, t), 2,75 (1H, br d), 2,86 (1H, br d), 3,42 - 3,49 (1H, m), 3,49 - 3,55 (1H, m), 3,72 - 3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,64 (1H, dd), 7,21 - 7,35 (5H, m), 7,45 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 326,2.

Intermedio 65b:

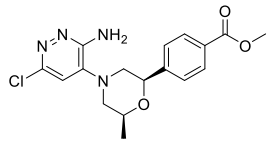
4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Se añadió Pd/C (0,38 g, 0,36 mmol, 10 % de paladio) a una solución del Intermedio 65a (1,17 g, 3,60 mmol) en MeOH (14 ml). La mezcla se roció con hidrógeno durante 5 minutos y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1–10 (3H, d), 2,26 - 2,40 (2H, m), 2,55 - 3,00 (1H, m), 2,80 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,58 - 3,68 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,50 (1H, dd), 7,46 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 236,2.

Intermedio 65c:

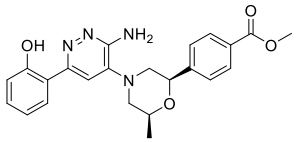
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 65b (847 mg, 3,60 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (863 mg, 66 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,22 (3H, d), 2,42 - 2,48 (2H, m), 3,38 (1H, br d), 3,54 (1H, br d), 3,84 (3H, s), 3,98 - 4,07 (1H, m), 4,87 - 5,00 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,96 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 363,1.

Intermedio 65d:

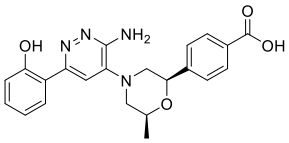
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 65c (859 mg, 2,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (774 mg, 78 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,28 (3H, d), 2,54 - 2,67 (2H, m), 3,50 (1H, br d), 3,60 (1H, br d), 3,86 (3H, s), 4,12 (1H, ddd), 5,02 (1H, dd), 6,51 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,92 - 7,97 (1H, m), 7,99 (2H, d), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,2.

Intermedio 65e:

Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoico

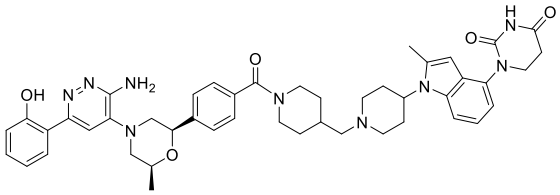


Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 65d (770 mg, 1,83 mmol). Se añadieron DCM–IPA (3:1) y regulador de fosfato pH 3 y la mezcla se acidificó a pH 3. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (3:1, 2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (720 mg, 97 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 2,64 - 2,77 (2H, m), 3,60 (1H, br d),

3,71 (1H, br d), 4,07 - 4,16 (1H, m), 5,00 (1H, dd), 6,93 (1H, t), 6,99 (1H, d), 7,12 (2H, br d), 7,30 - 7,37 (1H, m), 7,53 - 7,63 (3H, m), 7,74 (1H, br d), 7,97 (2H, d), 11,24 - 15,25 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 407,2.

EJEMPLO 65:

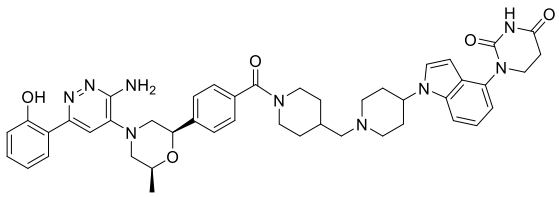
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (39 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,4 mg, 53 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br s), 1,27 (3H, d), 1,69 - 1,94 (5H, m), 2,08 - 2,17 (2H, m), 2,24 (2H, br s), 2,35 - 2,46 (5H, m), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,67 - 2,88 (4H, m), 2,97 - 3,15 (3H, m), 3,47 - 3,67 (3H, m), 3,74 (2H, t), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,23 (1H, br t), 4,50 (1H, br d), 4,96 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,84 - 6,93 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,94 - 8,00 (1H, m), 10,33 (1H, br s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 66:

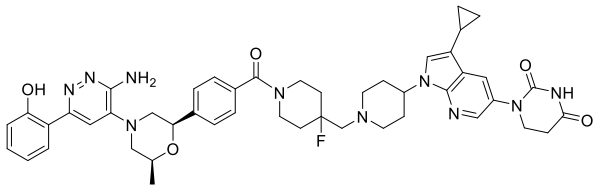
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 10e (16 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (8,0 mg, 30 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,18 (2H, m), 1,27 (3H, d), 1,63 - 2,06 (7H, m), 2,11 - 2,33 (4H, m), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,65 - 2,87 (4H, m), 2,92 - 3,11 (3H, m), 3,46 - 3,66 (3H, m), 3,78 (2H, t), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,30 - 4,59 (2H, m), 4,95 (1H, br d), 6,42 (1H, d), 6,50 (2H, s), 6,84 - 6,91 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,24 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,47 - 7,62 (5H, m), 7,96 (1H, d), 10,34 (1H, br s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 798,6.

EJEMPLO 67:

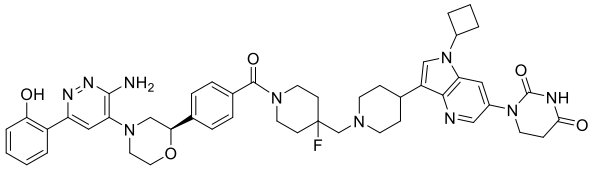
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 20g (27 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,3 mg, 69 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,68 (2H, m), 0,80 - 0,87 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,64 - 1,95 (7H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,34 (2H, br t), 2,52 - 2,71 (4H, m), 2,75 (2H, t), 2,98 - 3,28 (4H, m), 3,40 - 3,62 (3H, m), 3,80 (2H, t), 4,07 - 4,38 (2H, m), 4,53 - 4,63 (1H, m), 4,94 (1H, br d), 6,48 (2H, s), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,40 - 7,46 (3H, m), 7,49 - 7,58 (3H, m), 7,91 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,38 (1H, br s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,6.

EJEMPLO 68:

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 35g (39 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC

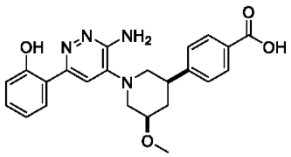
(gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (7,0 mg, 18 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 2,01 (10H, m), .26 (2H, br t), 2,38 - 2,47 (4H, m), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,72 - 2,92 (5H, m), 2,98 (2H, br d), 3,04 - 3,28 (2H, m), 3,39 - 3,62 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,01 - 4,13 (2H, m), 4,25 (1H, br d), 4,84 - 4,97 (2H, m), 6,46 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,21 (1H, t),7,42 (2H, d), 7,49 - 7,57 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,25 (1H, s), 10,39 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,6.

EJEMPLO 69

Intermedio 69a:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

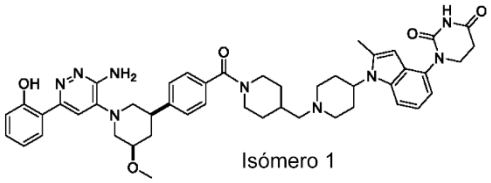
Una solución de Intermedio 61i (70 mg, 0,16 mmol) y LiOH (23,15 mg, 0,97 mmol), agua (537 µl), MeOH (537 µl) y THF (537 µl) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, se acidificó con 1 N de HCl a pH 4-5 y se filtró para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, 87 %) como un sólido blanco, que se llevó adelante sin purificación. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 (1H, q), 2,29 (1H, br d), 2,69 (1H, t), 3,19 - 3,23 (1H, m), 3,31 - 3,35

(3H, m), 3,59 - 3,80 (4H, m), 6,33 (2H, s), 6,81 - 6,88 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,34 (2H, br d), 7,56 (1H, s), 7,86 (2H, d), 7,92 (1H, d)*m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,2.

EJEMPLO 69:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

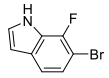
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 69a (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 22d (29 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (10,8 mg, 40 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br d), 1,56 (1H, q), 1,67 - 1,97 (5H, m), 2,12 (2H, br t), 2,24 (2H, br s), 2,33 - 2,47 (6H, m), 2,52 (1H, br s), 2,71 - 2,87 (4H, m), 3,01 (3H, br d), 3,18 - 3,26 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,52 (2H, br d), 3,71 - 3,79 (3H, m), 3,79 - 3,86 (1H, m), 4,17 - 4,29 (1H, m), 4,49 (1H, br s), 6,16 (1H, s), 6,38 (2H, s), 6,82 - 6,94 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,37 (2H, d), 7,42 - 7,51 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,93 - 8,03 (1H, m), 10,32 (1H, br s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,7.

EJEMPLO 70

Intermedio 70a:

476

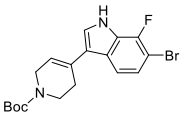
6-bromo-7-fluoro-1*H*-indol



Se añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio en THF (170 ml, 170,46 mmol) a 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (12,5 g, 56,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a –50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (50 ml), y se lavó secuencialmente con DCM (100 ml), $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,000 g, 8 %) como un aceite marrón. ^{1} H NMR (DMSO-*d*6): δ 6,50 – 6,55 (1H, m), 7,14 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,43 (1H, t), 11,81 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 213,2

Intermedio 70b:

4-(6-bromo-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

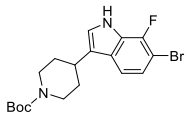


Preparado con un método análogo al Intermedio 35a a partir del Intermedio 70a (2, 2 g, 9,34 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,000 g, 27 %) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,90 – 2,06 (2H, m), 2,31 – 2,39 (4H, m), 5,44 – 5,48 (1H, m), 6,10 (1H, s), 7,21 (1H, dd), 7,50 – 7,66 (2H, m). *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =395,0.

Intermedio 70c:

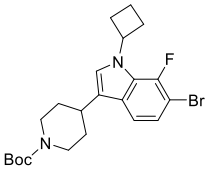
4-(6-bromo-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 35d a partir del Intermedio 70b (1,00 g, 2,53 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,80 g, 80 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,85 – 1,96 (2H, m), 2,81 – 2,89 (1H, m), 3,58 – 3,63 (4H, m), 3,95 – 4,04 (2H, m), 7,14 (1H, dd), 7,21 – 7,24 (1H, m), 7,36 (1H, d), 11,40 – 11,78 (1H, m). *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =397,0.

Intermedio 70d:

4-(6-bromo-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

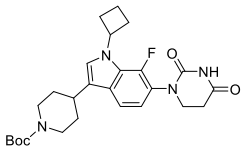


Preparado con un método análogo al Intermedio 35b a partir del Intermedio 70c (0,408 g, 3,02 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,750 g, 83 %) como un sólido

marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,88 – 1,95 (2H, m), 2,89 – 3,05 (4H, m), 3,39 – 3,50 (6H, m), 3,99 – 4,14 (3H, m), 5,48 (1H, p), 7,18 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,51 (1H, s). *m/z* (ES$^+$) [M–Boc+2H]$^+$ =351,0.

Intermedio 70e:

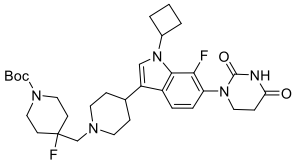
4-(6-bromo-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 35c a partir del Intermedio 70d (300 mg, 0,66 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (100 mg, 37 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) [M+Na]$^+$ = 507,2.

Intermedio 70f:

4-((4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

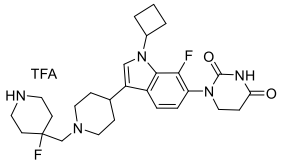


Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,078 g, 0,45 mmol) al Intermedio 70e (0,11 g, 0,23 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La

solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Al producto crudo se le añadió el Intermedio 6f (0,166 g, 0,45 mmol) y DIEA (0,089 g, 0,68 mmol) y 1,4-dioxano (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,060 g, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 – 1,26 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,65 – 1,82 (10H, m), 2,20 – 2,32 (2H, m), 2,38 – 2,49 (4H, m), 2,56 – 2,79 (3H, m), 2,97 – 3,10 (4H, m), 3,65 – 3,82 (4H, m), 5,01 – 5,10 (1H, m), 6,96 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,50 (1H, s), 10,43 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 600,3.

Intermedio 70g:

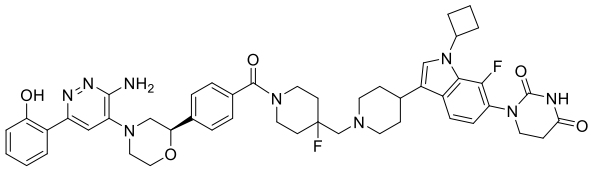
1-(1-ciclobutil-7-fluoro-3-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 70f (0,6 g, 1,00 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeOH en agua con 0,04 % de TFA) dio el compuesto del título (0,400 g, 49 %) como un sólido amarillo pálido.

EJEMPLO 70:

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

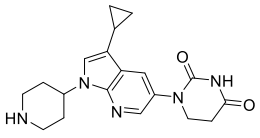


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 70g (29 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,7 mg, 58 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 2,03 (10H, m), 2,28 (2H, br t), 2,34 - 2,46 (4H, m), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,67 - 2,82 (4H, m), 2,87 (1H, td), 2,99(2H, br d), 3,04 - 3,28 (2H, m), 3,36 - 3,63 (3H, m), 3,70 (2H, br t), 4,00 - 4,13 (2H, m), 4,15 - 4,38 (1H, m), 4,87 (1H, br d), 5,04 (1H, quin), 6,46 (2H, s),6,81 - 6,89 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,49 - 7,58 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,39 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 874,5.

EJEMPLO 71:

Intermedio 71a:

1-(3-ciclopropil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

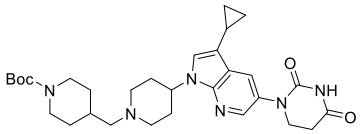


Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (2,01 g, 10,6 mmol) a una solución del Intermedio 7d (4,00 g, 8,82 mmol) en MeCN (220 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante

320 minuto. Se añadió más ácido *p*-toluenosulfónico (0,67 g, 3,53 mmol) y la agitación se continuó a 70 °C durante 1 hora. Se añadió más ácido *p*-toluenosulfónico (1,00 g, 5,29 mmol) y la agitación se continuó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida hasta ~100 ml. Se añadió MTBE (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos. Los sólidos se agitaron en una mezcla de DCM y NaHCO3 sat. ac. hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na2SO4, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,42 g, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,69 (2H, m), 0,79 - 0,90 (2H, m), 1,74 - 1,96 (5H, m), 1,99 - 2,26 (1H, m), 2,63 (2H, br t), 2,75 (2H, t), 3,05 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,65 (1H, tt), 7,38 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 354,1.

Intermedio 71b:

4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

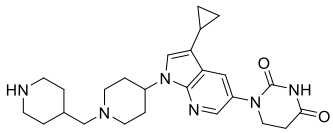


Preparado con un método análogo al Intermedio 10d a partir del Intermedio 71a (500 mg, 1,41 mmol) usando DCM como solvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (678 mg, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,68 (2H, m), 0,78 - 0,89 (4H, m), 1,38

(9H, s), 1,69 (3H, br d), 1,82 (2H, br d), 1,88 - 1,95 (1H, m), 1,98 - 2,12 (4H, m), 2,17 (2H, br d), 2,57 - 2,80 (4H, m), 2,95 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 3,92 (2H, br d), 4,54 - 4,63 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 551,5.

Intermedio 71c:

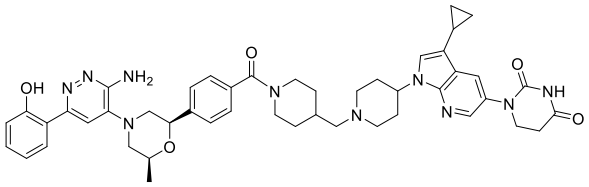
1-(3-ciclopropil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (1,86 ml, 24,2 mmol) a una solución del Intermedio 71b (666 mg, 1,21 mmol) en DCM (7,4 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 50 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se liofilizó. El residuo se disolvió en DCM/IPA (25 ml, 3:1). Se añadió K_2CO_3 sat. ac. (20 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA (2 x 20 ml, 3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (834 mg, 78 %) como un sólido blanco y 0,9 IPA y 2,5 aducto de trifluoroacetato de potasio. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,67 (2H, m), 0,80 - 0,87 (2H, m), 0,90 - 1,00 (2H, m), 1,51 - 1,58 (1H, m), 1,62 (2H, br d), 1,77 - 1,86 (2H, m), 1,87 - 1,94 (1H, m), 1,97 - 2,09 (4H, m), 2,14 (2H, br d), 2,41 (2H, br t), 2,75 (2H, t), 2,84 - 2,99 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,53 - 4,63 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,32 (1H, s), 1 protón unido a heteroátomo no observado; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 451,3.

EJEMPLO 71:

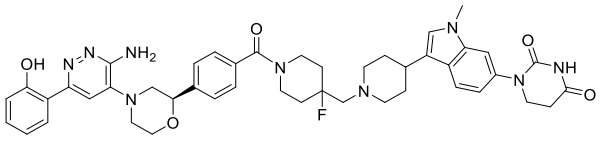
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 71c (40 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,5 mg, 55 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,70 (2H, m), 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,01 - 1,18 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,61 - 1,96 (6H, m), 1,97 - 2,14 (4H, m), 2,16 - 2,30 (2H, m), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,69 (1H, br t), 2,76 (3H, br t), 2,92 - 3,11 (3H, m), 3,48 - 3,67 (3H, m), 3,82 (2H, t), 4,04 - 4,22 (1H, m), 4,34 - 4,72 (2H, m), 4,95 (1H, br d), 6,49 (2H, s), 6,80 - 6,97 (2H, m), 7,18 - 7,28 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,45 (1H, s), 7,50 - 7,61 (3H, m), 7,89 - 8,01 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, br s), 14,11 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,7.

EJEMPLO 72:

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 9f (36 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,3 mg, 56 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 2,03 (8H, m), 2,28 (2H, br t), 2,51 - 2,61 (2H, m), 2,66 - 2,81 (4H, m), 2,83 - 2,91 (1H, m), 2,98 (2H, br d), 3,03- 3,27 (2H, m), 3,37 - 3,60 (3H, m), 3,69 (3H, s), 3,78 (2H, t), 4,00 - 4,13 (2H, m), 4,25 (1H, br d), 4,87 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,83 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,32 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,48 - 7,58 (4H, m), 7,93 (1H, d), 10,27 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 816,5.

EJEMPLO 73:

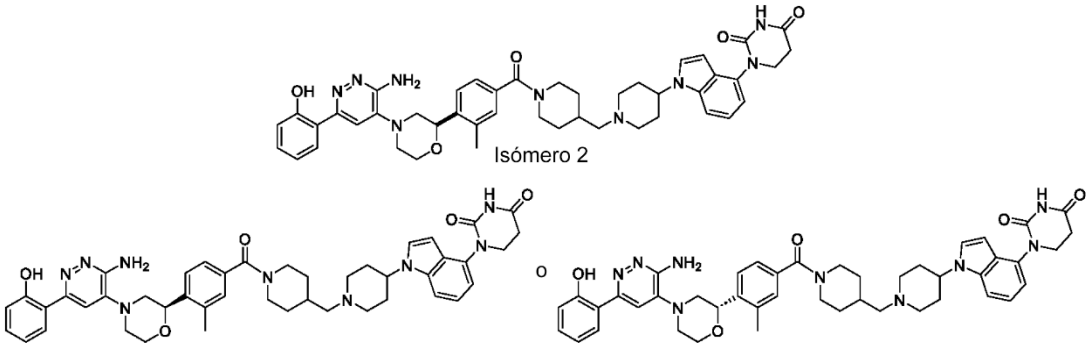
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

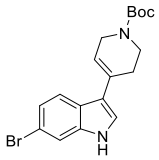


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 10e (29 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,2 mg, 61 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br d), 1,57 - 2,06 (7H, m), 2,12 - 2,31 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,71 - 2,94 (5H, m), 3,00 (3H, br d), 3,49 - 3,71(3H, m), 3,78 (2H, t), 4,09 (2H, br d), 4,32 - 4,59 (2H, m), 4,97 (1H, br d), 6,34 - 6,49 (3H, m), 6,83 - 6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,19 - 7,28 (3H,m), 7,46 - 7,62 (4H, m), 7,95 (1H, d), 10,32 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 798,5.

EJEMPLO 74

Intermedio 74a:

4-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

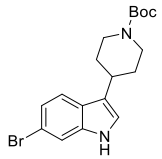


Preparado con un método análogo al Intermedio 35a a partir de 6-bromo-1*H*-indol (3 g, 15,30 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en

éter de petróleo) dio el compuesto del título (5,70 g, 99 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 – 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 3,56 (2H, t), 4,04 (2H, q), 6,11 (1H, s), 7,11 – 7,19 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,77 (1H, d), 11,30 (1H, d). *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 377,1.

Intermedio 74b:

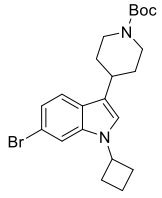
4-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 35d a partir del Intermedio 74a (3,0 g, 7,95 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (2,230 g, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,45 – 1,57 (2H, m), 1,86 – 1,97 (2H, m), 2,79 – 3,00 (3H, m), 3,99 – 4,12 (2H, m), 7,02 – 7,22 (2H, m), 7,45 – 7,60 (2H, m), 10,97 (1H, s). *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 379,0.

Intermedio 74c:

4-(6-bromo-1-ciclobutil-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

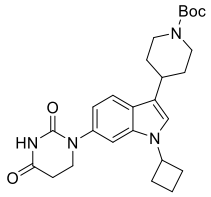


Preparado con un método análogo al Intermedio 35b a partir del Intermedio 74b (1,08 g, 2,85 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de

EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,890 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,45 - 1,56 (2H, m), 1,74 - 1,84 (2H, m), 1,87 - 1,93 (2H, m), 2,33 - 2,44 (4H, m), 2,76 - 2,98 (3H, m), 3,98 - 4,12 (2H, m), 4,87 - 4,98 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,42 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 433,2.

Intermedio 74d:

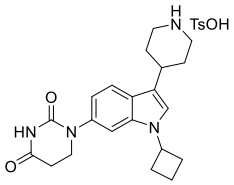
4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 35c a partir del Intermedio 74c (700 mg, 1,62 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (460 mg, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,48 – 1,67 (2H, m), 1,70 – 2,04 (4H, m), 2,35 – 2,48 (4H, m), 2,73 (2H, t), 2,82 – 3,04 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,01 – 4,13 (2H, m), 4,83 – 4,95 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 7,37 – 7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d), 10,30 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M–Boc+2H]^+$ = 367,2.

Intermedio 74e:

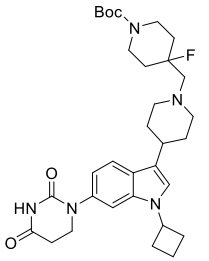
1-(1-ciclobutil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 35e a partir del Intermedio 74d (460 mg, 0,99 mmol). Se añadió MTBE (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 min. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico (480 mg, 90 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 367,2.

Intermedio 74f:

4-((4-(1-ciclobutil-6-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

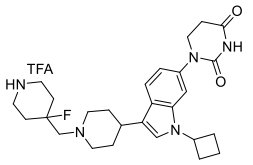


Preparado con un método análogo al Intermedio 35f a partir del Intermedio 74e (480 mg, 1,31 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 % de EtOH en DCM) dio el compuesto del título (330 mg, 43 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (9H, s), 1,52 - 1,91 (10H, m), 2,22 - 2,31 (2H, m), 2,36 - 2,45 (4H, m), 2,51 - 2,58

(2H, m), 2,66 - 2,76 (3H, m), 2,92 - 3,09 (4H, m), 3,68 - 3,74 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,87 (1H, quin), 6,93 (1H, d), 7,38 (2H, s), 7,51 (1H, d), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 582,3.

Intermedio 74g:

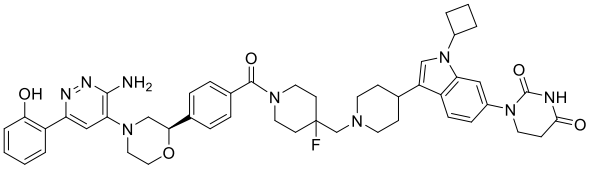
1-(1-ciclobutil-3-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 74f (1,6 g, 2,75 mmol). El solvente se eliminó y se trituró con éter de dietilo, los sólidos se filtraron, se secaron para dar el compuesto del título (2,000 g, 99 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 482,3.

EJEMPLO 74:

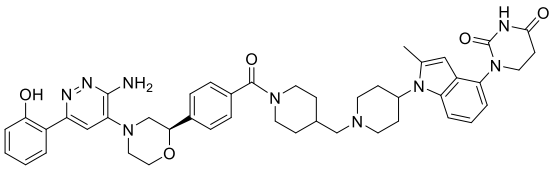
(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 74g (43 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 71 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 2,06 (10H, m), 2,30 (2H, br t), 2,36 - 2,47 (4H, m), 2,54 - 2,66 (2H, m), 2,68 - 2,84 (4H, m), 2,86 - 2,94 (1H, m), 3,01 (2H, br d), 3,14 (2H, br d), 3,38 - 3,63 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,01 - 4,14 (2H, m), 4,26 (1H, br s), 4,83 - 4,94 (2H, m), 6,47 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,35 - 7,46 (4H, m), 7,48 - 7,60 (4H, m), 7,95 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 856,6.

EJEMPLO 75:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



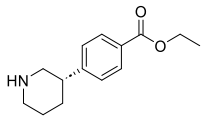
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (37 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,3 mg, 55 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,19 (2H, m), 1,66 - 1,94 (5H, m), 2,11 (2H, br t), 2,23 (2H, br s), 2,34 - 2,46 (5H, m), 2,70 - 2,92 (5H, m), 2,99 (3H, br d), 3,42 - 3,66 (3H, m), 3,72 (2H, t), 3,99 - 4,13 (2H, m), 4,22 (1H, br t), 4,49 (1H, br d), 4,87 (1H, br d), 6,14 (1H, s), 6,46 (2H, s), 6,82

- 6,91 (3H, m), 7,02 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,39 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,94 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 798,6.

EJEMPLO 76

Intermedio 76a:

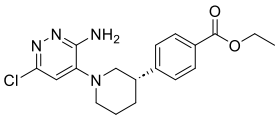
(*S*)-4-(piperidin-3-il)benzoato de etilo



El Intermedio 1b (2,00 g, 8,57 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Columna: IG 30 mm × 250 5 µm, MeOH/0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título (944 mg, 47 % de rendimiento, > 99 % ee) como un aceite marrón claro, que solidificó al permanecer en el refrigerador a 0 °C. La configuración absoluta fue asignada por VCD.

Intermedio 76b:

(*S*)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoato de etilo

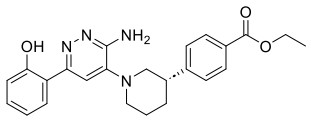


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 76a (0,500 g, 2,14 mmol). La trituración con dietil éter proporciona el compuesto del título (0,394 g, 51 %) como un sólido blanco claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,32 (3H, t), 1,57 - 1,71 (1H, m), 1,79 - 1,91 (2H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 2,60 - 2,71 (2H, m), 3,07 - 3,21 (1H,

m), 3,39 - 3,53 (2H, m), 4,24 - 4,36 (2H, m), 6,12 - 6,24 (2H, m), 6,87 - 7,01 (1H, m), 7,39 - 7,53 (2H, m), 7,82 - 7,98 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 361,7.

Intermedio 76c:

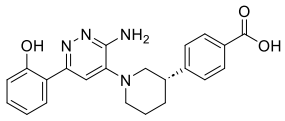
(*S*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 76b (0,394 g, 1,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,349 g, 76 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,32 (3H, s), 1,61 - 1,74 (1H, m), 1,86 - 2,03 (3H, m), 2,71 - 2,84 (2H, m), 3,12 - 3,25 (1H, m), 3,46 - 3,63 (2H, m), 4,22 - 4,40 (2H, m), 6,22 - 6,44 (2H, m), 6,82 - 6,96 (2H, m), 7,17 - 7,32 (1H, m), 7,46 - 7,61 (3H, m), 7,88 - 8,02 (3H, m), 14,14 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,2.

Intermedio 76d:

Ácido (*S*)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoico

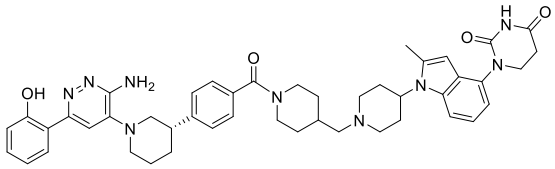


Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 76c (0,349 g, 0,83 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,310 g, 95 %) como un sólido

marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,72 - 1,82 (1H, m), 1,85 - 1,93 (2H, m), 1,95 - 2,05 (1H, m), 2,90 - 3,08 (2H, m), 3,12 - 3,22 (1H, m), 3,37 - 3,47 (2H, m), 3,67 - 3,88 (2H, m), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,04 - 7,10 (1H, m), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,45 - 7,50 (2H, m), 7,50 - 7,56 (1H, m), 7,57 - 7,62 (1H, m), 7,91 (2H, s), 12,53 - 13,45 (1H, m), 14,16 - 15,58 (1H, m). *m/z* (ES^-) $[M-H^+]$ = 391,3.

EJEMPLO 76:

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

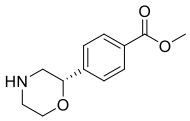


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 76d (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 22d (31 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,7 mg, 67 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,08 (2H, br d), 1,62 - 2,03 (9H, m), 2,10 (2H, br t), 2,16 - 2,28 (2H, m), 2,33 - 2,46 (5H, m), 2,64 - 2,84 (5H, m), 2,93 - 3,17 (4H, m), 3,47 - 3,78 (5H, m), 4,21 (1H, br t), 4,48 (1H, br d), 6,14 (1H, s), 6,30 (2H, s), 6,81 - 6,91 (3H, m), 7,02 (1H, t), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,37 - 7,47 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 10,31 (1H, br s), 14,28 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 796,7.

EJEMPLO 77

Intermedio 77a:

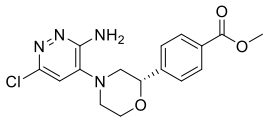
(*S*)-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado usando el método descrito para el Intermedio 16f aislando el compuesto que eluyó primero de la columna (0,14 g, 32 % de rendimiento, > 98 % ee) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,47 (1H, dd), 2,60 - 2,81 (3H, m), 2,97 (1H, dd), 3,62 (1H, td), 3,85 (3H, s), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,47 (1H, dd), 7,48 (2H, d), 7,93 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 222,1.

Intermedio 77b:

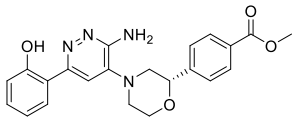
(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 77a (40 mg, 0,18 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,57 (1H, t), 2,84 (1H, td), 3,36 (1H, br d), 3,55 (1H, br d), 3,86 (3H, s), 3,94 - 4,01 (1H, m), 4,06 - 4,11 (1H, m), 4,90 (1H, br d), 6,34 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,58 (2H, d), 7,97 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 349,2.

Intermedio 77c:

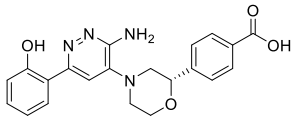
(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 77b (63 mg, 0,18 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 30 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (30 mg, 40 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,84 (1H, dd), 2,96 - 3,05 (1H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04 (1H, td), 4,28 (1H, dd), 4,82 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 6,87 - 6,93 (1H, m), 7,06 (1H, dd), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,57 (1H, dd), 8,09 (2H, d), 11,22 - 13,94 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 407,3.

Intermedio 77d:

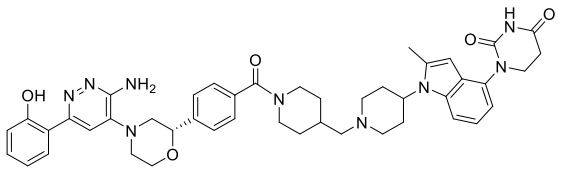
Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 77c (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla se acidificó a pH 1. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (19 mg, 65 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,73 (1H, t), 2,89 (1H, td), 3,46 (1H, br d), 3,57 (1H, br d), 3,98 - 4,14 (2H, m), 4,91 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,50 - 7,63 (3H, m), 7,87 - 8,01 (3H, m), 12,19 - 15,08 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 393,2.

EJEMPLO 77:

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 77d (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (41 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,1 mg, 68 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br d), 1,61 - 1,92 (5H, m), 2,12 (2H, br t), 2,19 - 2,30 (2H, m), 2,35 - 2,48 (5H, m), 2,69 - 2,93 (5H, m), 2,95 – 3,13 (3H, m), 3,45 - 3,68 (3H, m), 3,74 (2H, t), 4,00 - 4,14 (2H, m), 4,23 (1H, br t), 4,50 (1H, br s), 4,79 - 4,98 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,50 (2H, s), 6,80 - 6,93 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,58 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 10,32 (1H, br s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 798,6.

EJEMPLO 78:

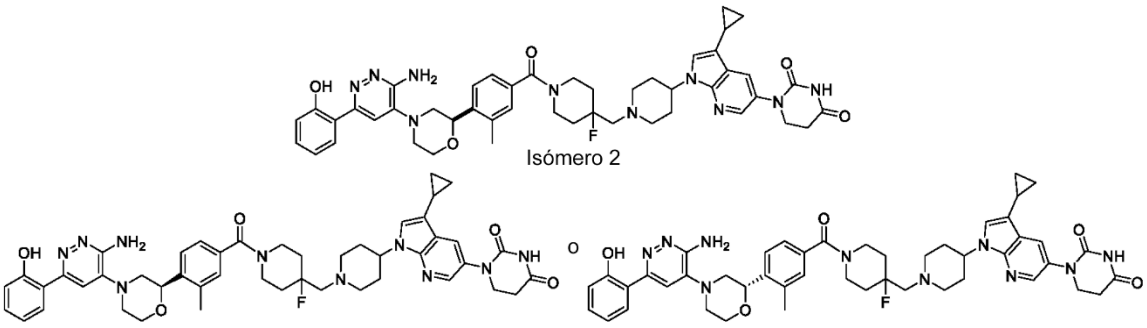
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 20g (27 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,5 mg, 64 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 (2H, q), 0,79 - 0,89 (2H, m), 1,62 - 2,12 (9H, m), 2,34 (2H, br t), 2,40 (3H, s), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,79 - 2,91 (2H, m), 3,02 (2H, br d), 3,07 - 3,28 (2H, m), 3,52 (3H, br t), 3,80 (2H, t), 4,08 (2H, br d), 4,16 - 4,33 (1H, m), 4,58 (1H, br t), 4,96 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,29 (3H, m), 7,43 (1H, s), 7,52 - 7,59 (2H, m), 7,93 (2H, br d), 8,15 (1H, s), 10,36 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,5.

EJEMPLO 79:

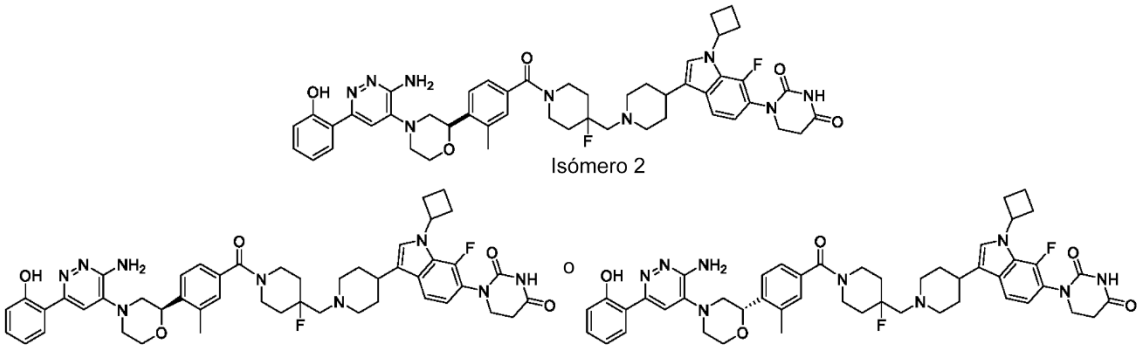
(*R**)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 70g (28 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,6 mg, 52 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,57 - 2,05 (10H, m), 2,28 (2H, br t), 2,35 - 2,47 (7H, m), 2,52 - 2,65 (2H, m), 2,66 - 2,77 (3H, m), 2,78 - 2,91 (2H, m), 2,99 (2H, br d), 3,04 - 3,27 (2H, m), 3,52 (3H, br t), 3,70 (2H, br t), 4,07 (2H, br d), 4,14 - 4,38 (1H, m), 4,96 (1H, br d), 4,99 - 5,10 (1H, m), 6,41 (2H,

s), 6,80 - 6,91 (2H, m), 6,95 (1H, t), 7,18 - 7,28 (3H, m), 7,35 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,52 - 7,59 (2H, m), 7,93 (1H, d), 10,39 (1H, br s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 888,5.

EJEMPLO 80

Intermedio 80a:

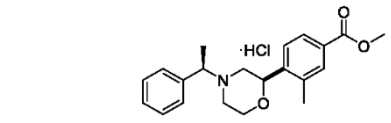
3-metil-4-((*R**)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración relativa aún no confirmada))

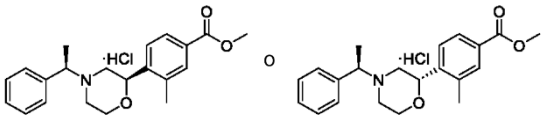
3-metil-4-((*R*)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

3-metil-4-((*S*)-4-((*R*)-1-feniletil)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Isómero 1



Preparado usando el método descrito para el Intermedio 55f aislando el compuesto que eluyó primero de la columna (1,03 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco y sal de clorhidrato. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,71 (3H, br d), 2,44 (3H, s), 2,80 (1H, q), 2,91 - 3,05 (2H, m), 3,77 (1H, br d), 3,84 (3H, s), 3,99 - 4,14 (2H, m), 4,42 - 4,55 (1H, m), 5,40 (1H, br d), 7,42 - 7,54 (4H, m), 7,63 (2H, br d), 7,79 - 7,86 (2H, m), 11,90 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,2.

Intermedio 80b:

(*R**)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

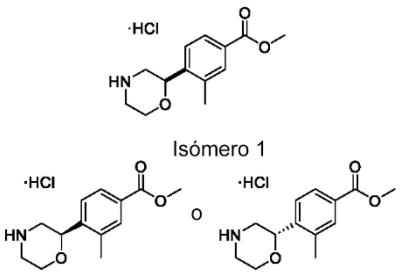
((*configuración absoluta aún no confirmada))

500

(*R*)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-3-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 55g usando el Intermedio 80a (1,00 g, 2,67 mmol) para dar el compuesto del título (693 mg, 95 %) como un sólido blanco y sal de hidrocloruro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,38 (3H, s), 2,87 (1H, t), 3,12 (1H, td), 3,27 (1H, br d), 3,35 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 3,99 (1H, br t), 4,12 (1H, dd), 5,09 (1H, br d), 7,54 (1H, d), 7,77 - 7,87 (2H, m), 9,68 (2H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 236,1.

Intermedio 80c:

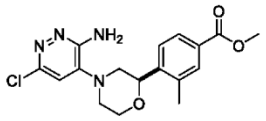
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

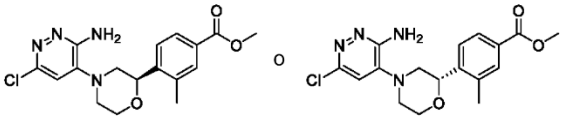
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Isómero 1



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 80b (684 mg, 2,52 mmol) usando DMSO como solvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (688 mg, 75 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,40 (3H, s), 2,60 (1H, t), 2,81 (1H, td), 3,38 (1H, br d), 3,48 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 3,96 - 4,10 (2H, m), 4,95 (1H, br d), 6,26 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,74 - 7,84 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 363,1.

Intermedio 80d:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

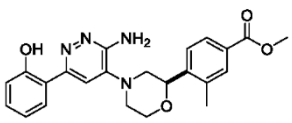
(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

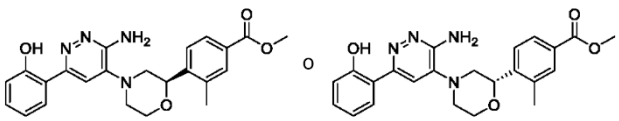
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Isómero 1



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 80c (684 mg, 1,89 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (592 mg, 74 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,43 (3H, s), 2,76 (1H, t), 2,89 (1H, ddd), 3,46 - 3,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,02 - 4,15 (2H, m), 5,00 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,21 (1H, t), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,91 (1H, d), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,2.

Intermedio 80e:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico

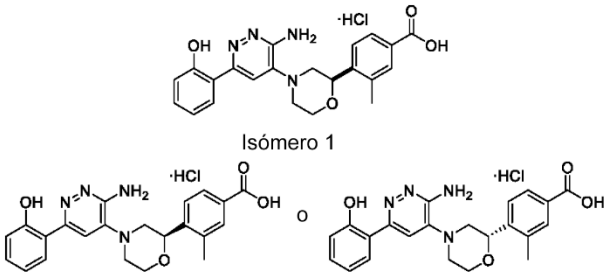
(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 80d (589 mg, 1,40 mmol). La mezcla se acidificó a pH 1, se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM–IPA (3:1, 3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y

se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título (544 mg, 96 %) como un sólido blanquecino y sal de clorhidrato. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,43 (3H, s), 2,94 (1H, br t), 3,08 (1H, br t), 3,67 - 3,78 (2H, m), 4,05 - 4,16 (2H, m), 5,02 (1H, br d), 6,97 (1H, t), 7,08 (1H, br d), 7,23 - 7,76 (6H, m), 7,77 - 7,85 (2H, m), 12,34 - 13,42 (1H, m), dos protones unidos al oxígeno no observados; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 407,2.

EJEMPLO 80:

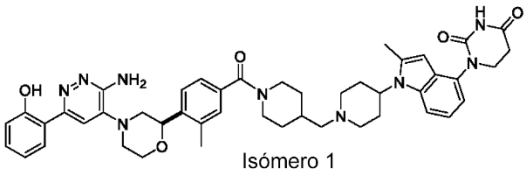
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

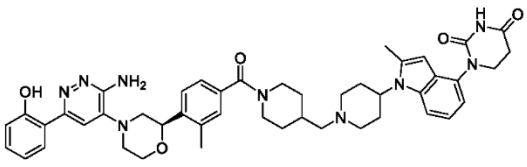
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

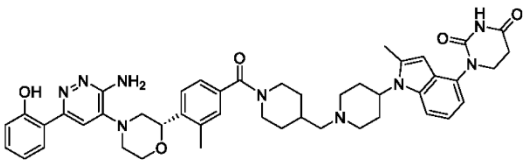
(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 1



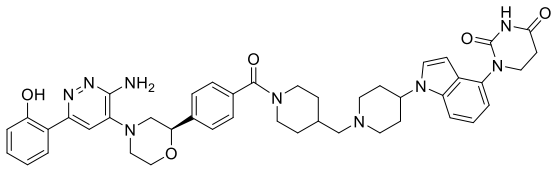
o



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 80e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (35 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN/agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,9 mg, 47 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br d), 1,64 - 1,98 (5H, m), 2,11 (2H, br t), 2,23 (2H, br d), 2,41 (8H, br d), 2,70 - 2,92 (5H, m), 3,00 (3H, br d), 3,52 (3H, br t), 3,72 (2H, t), 4,08 (2H, br d), 4,22 (1H, br t), 4,48 (1H, br s), 4,96 (1H, br d), 6,14 (1H, s), 6,42 (2H, s), 6,82 - 6,92 (3H, m), 7,03 (1H, t), 7,17 - 7,29 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,51 - 7,61 (2H, m), 7,94 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 81:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



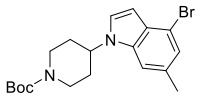
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 10e (30 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,4 mg, 45 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br d), 1,63 - 2,05 (7H, m), 2,08 - 2,33 (4H, m), 2,71 - 3,12 (8H, m), 3,43 - 3,65 (3H, m), 3,76 (2H, t), 3,99 - 4,13 (2H, m), 4,28 - 4,59 (2H, m), 4,87 (1H, br d), 6,40 (1H,

d), 6,46 (2H, s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,38 (2H, d), 7,47 - 7,58 (5H, m), 7,93 (1H, d), 10,30 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 784,5.

EJEMPLO 82

Intermedio 82a:

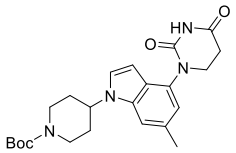
4-(4-bromo-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 4-bromo-6-metil-1*H*-indol (252 mg, 1,20 mmol) a una mezcla de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (670 mg, 2,40 mmol) y KOH (471 mg, 8,49 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con H_2O (25 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (344 mg, 72 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 (9H, s), 1,89 (2H, qd), 2,06 (2H, d), 2,46 (3H, s), 2,92 (2H, s), 4,29 (3H, tt), 6,48 – 6,54 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,15 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 393,1.

Intermedio 82b:

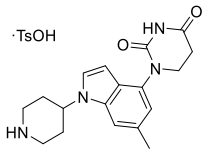
4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 8b a partir del Intermedio 82a (0,94 g, 2,26 mmol). La trituración con MTBE/heptano (1:1) dio el compuesto del título (0,63 g, 65 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 (9H, s), 1,84 – 1,95 (2H, m), 2,07 (2H, d), 2,50 (3H, s), 2,87 (2H, t), 2,92 (2H, s), 3,91 (2H, t), 4,33 (3H, ddq), 6,31 – 6,35 (1H, m), 6,86 – 6,91 (1H, m), 7,15 (2H, d), 7,57 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+Na]$^+$ = 449,6.

Intermedio 82c:

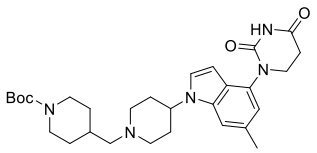
1-(6-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e usando el Intermedio 82b (0,98 g, 2,07 mmol). La trituración con MTBE dio el compuesto del título (1,05 g, cuant.) como un sólido marrón pálido en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,06 – 2,17 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,16 (2H, s), 3,47 (2H, d), 3,76 (2H, t), 4,71 (1H, p), 6,40 (1H, d), 6,84 (1H, s), 7,11 (2H, d), 7,32 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,33 (1H, d), 8,59 (1H, d), 10,32 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 327,5.

Intermedio 82d:

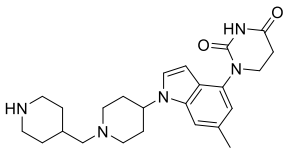
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 10d a partir del Intermedio 82c (300 mg, 0,60 mmol) usando DMF como solvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos, después 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (270 mg, 86 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 - 1,01 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,70 (3H, br d), 1,87 - 2,02 (4H, m), 2,09 - 2,22 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,63 - 2,78 (4H, m), 2,96 (2H, br d), 3,74 (2H, t), 3,92 (2H, br d), 4,25 - 4,35 (1H, m), 6,33 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,42 (1H, d), 10,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 524,4.

Intermedio 82e:

1-(6-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

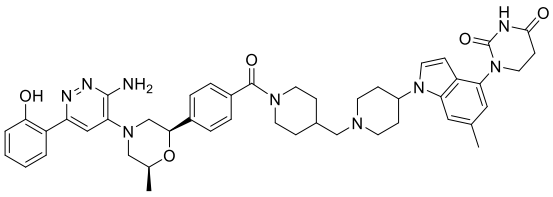


Preparado con un método análogo al Intermedio 71c usando el Intermedio 82d (264 mg, 0,50 mmol). Después de la extracción, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida ~1 ml. Se añadieron

hexanos (20 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con hexanos, se secó in vacuo para dar el compuesto del título (201 mg, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 - 1,00 (2H, m), 1,50 - 1,68 (3H, m), 1,85 - 1,98 (4H, m), 2,08 - 2,19 (4H, m), 2,41 (5H, s), 2,73 (2H, t), 2,83 - 3,02 (4H, m), 3,74 (2H, t), 4,25 - 4,33 (1H, m), 6,32 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,42 (1H, d), 9,95 - 10,52 (1H, m), un protón unido a heteroátomo no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 424,3.

EJEMPLO 82:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 82e (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,2 mg, 53 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br s), 1,26 (3H, d), 1,66 - 2,01 (7H, m), 2,11 - 2,26 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,63 - 2,85 (4H, m), 2,93 - 3,09 (3H, m), 3,47 - 3,67 (3H, m), 3,76 (2H, t), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,27 - 4,38 (1H, m), 4,40 - 4,64 (1H, m), 4,87 - 5,03 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,50 (2H, s), 6,80

(1H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,37 - 7,46 (3H, m), 7,49 - 7,59 (3H, m), 7,84 - 8,10 (1H, m), 10,31 (1H, br s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,7.

EJEMPLO 83:

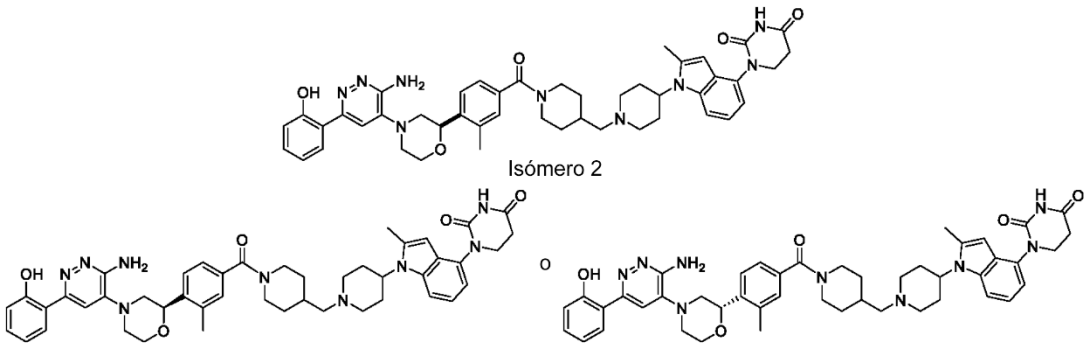
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

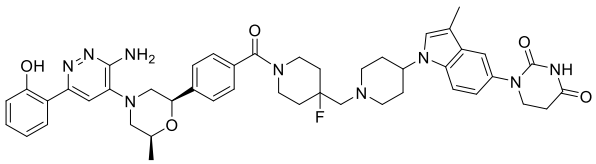


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (35 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC

(gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,5 mg, 56 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,17 (2H, m), 1,67 - 1,95 (5H, m), 2,13 (2H, br d), 2,20 - 2,29 (2H, m), 2,34 - 2,45 (8H, m), 2,69 - 2,91 (5H, m), 2,94 - 3,10 (3H, m), 3,47 - 3,68 (3H, m), 3,72 (2H, t), 4,08 (2H, br d), 4,22 (1H, br t), 4,48 (1H, br s), 4,96 (1H, br d), 6,14 (1H, s), 6,41 (2H, s), 6,82 - 6,91 (3H, m), 7,03 (1H, t), 7,18 - 7,27 (3H, m), 7,45 (1H, br d), 7,51 - 7,62 (2H, m), 7,94 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 84:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



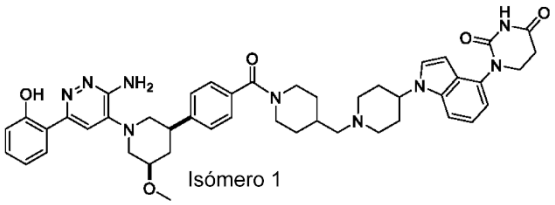
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1k (40 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,1 mg, 46 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,61 - 2,06 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,37 - 2,45 (2H, m), 2,52 - 2,77 (6H, m), 2,99 - 3,33 (4H, m), 3,39 - 3,63 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,06 - 4,17 (1H, m), 4,18 - 4,44 (2H, m), 4,86 - 5,05 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,82 - 6,94 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,42 - 7,50 (3H, m), 7,51 - 7,60 (3H, m), 7,96 (1H, dd), 10,27 (1H, br s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,6.

EJEMPLO 85:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

(Isómero 1)

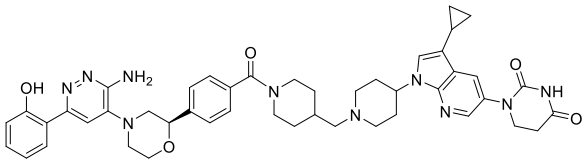
((*configuración absoluta aún no confirmada))



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 69a (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 10e (16 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (8,0 mg, 30 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br d), 1,50 - 2,07 (8H, m), 2,11 - 2,31 (4H, m), 2,36 (1H, br d), 2,51 (2H, s), 2,69 - 3,16 (6H, m), 3,18 - 3,26 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,47 - 3,89 (6H, m), 4,25 - 4,69 (2H, m), 6,35 (2H, s), 6,41 (1H, d), 6,85 - 6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,36 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,47 - 7,56 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,96 (1H, d), 10,32 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 86:

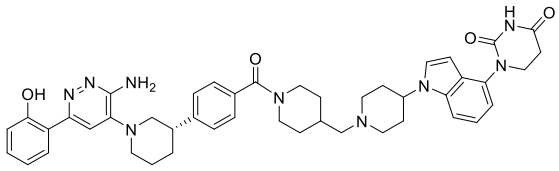
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 71c (41 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,1 mg, 50 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 (2H, br d), 0,85 (2H, br d), 0,99 - 1,36 (2H, m), 1,57 - 2,32 (10H, m), 2,55 - 3,25 (9H, m), 3,33 - 3,76 (4H, m), 3,80 (2H, br t), 3,99 - 4,14 (2H, m), 4,31 - 5,10 (3H, m), 6,46 (2H, br s), 6,78 - 6,93 (2H, m), 7,17 - 7,63 (6H, m), 7,22 (1H, br t), 7,93 (2H, br d), 8,17 (1H, br s), 10,36 (1H, br s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 825,5.

EJEMPLO 87:

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 76d (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 10e (17 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (10,4 mg, 38 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09

(2H, br d), 1,58 - 2,05 (11H, m), 2,10 - 2,30 (4H, m), 2,63 - 2,86 (5H, m), 2,92 - 3,18 (4H, m), 3,49 - 3,72 (3H, m), 3,78 (2H, t), 4,22 - 4,68 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,39 - 7,45 (2H, m), 7,48 - 7,60 (3H, m), 7,91 - 7,98 (1H, m), 10,34 (1H, br s), 14,28 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 782,6.

EJEMPLO 88:

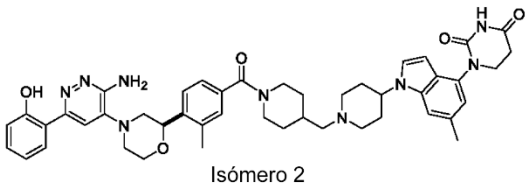
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

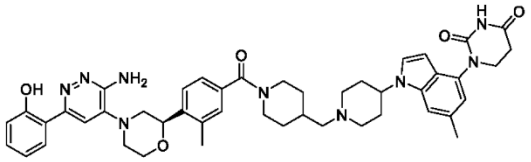
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

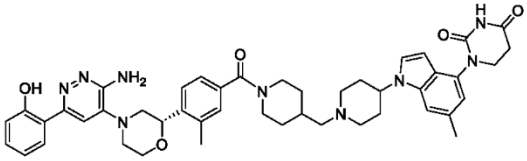
(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2



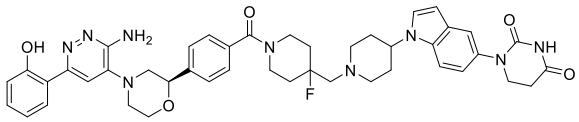
o



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 82e (19 mg, 19 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,2 mg, 44 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,08 (2H, br d), 1,59 - 2,03 (7H, m), 2,09 - 2,30 (4H, m), 2,40 (6H, d), 2,68 - 2,91 (5H, m), 2,93 - 3,11 (3H, m), 3,43 - 3,68 (3H, m), 3,74 (2H, t), 4,07 (2H, br d), 4,26 - 4,36 (1H, m), 4,46 (1H, br d), 4,96 (1H, br d), 6,33 (1H, d), 6,41 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,18 - 7,25 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,51 - 7,60 (2H, m), 7,93 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,5.

EJEMPLO 89:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

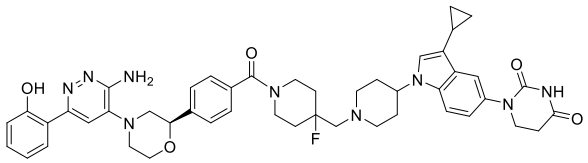


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 2e (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,0 mg, 45 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 2,07 (8H, m), 2,40 (2H, br t), 2,56 - 2,67 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,78 (1H, br t), 2,83 - 2,92 (1H, m), 3,03 (2H, br d), 3,07 - 3,29 (2H, m), 3,37 - 3,63 (3H, m), 3,75 (2H, t), 4,00 - 4,13 (2H, m), 4,15 - 4,40 (2H, m), 4,87 (1H, br d), 6,38 - 6,51 (3H, m), 6,81 -

6,91 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,39 - 7,46 (3H, m), 7,47 - 7,58 (5H, m), 7,93 (1H, d), 10,24 (1H, br s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 802,5.

EJEMPLO 90:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 6h (32 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,0 mg, 46 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 (2H, q), 0,76 - 0,87 (2H, m), 1,60 - 2,03 (9H, m), 2,38 (2H, br t), 2,53 - 2,66 (2H, m), 2,72 (2H, t), 2,78 (1H, br t), 2,84 - 2,92 (1H, m), 3,01 (2H, br d), 3,06 - 3,27 (2H, m), 3,39 - 3,64 (3H, m), 3,76 (2H, t), 3,99 - 4,13 (2H, m), 4,24 (2H, br t), 4,87 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,03 (1H, br d), 7,17 - 7,25 (2H, m), 7,39 - 7,60 (7H, m), 7,93 (1H, d), 10,23 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 842,6.

EJEMPLO 91:

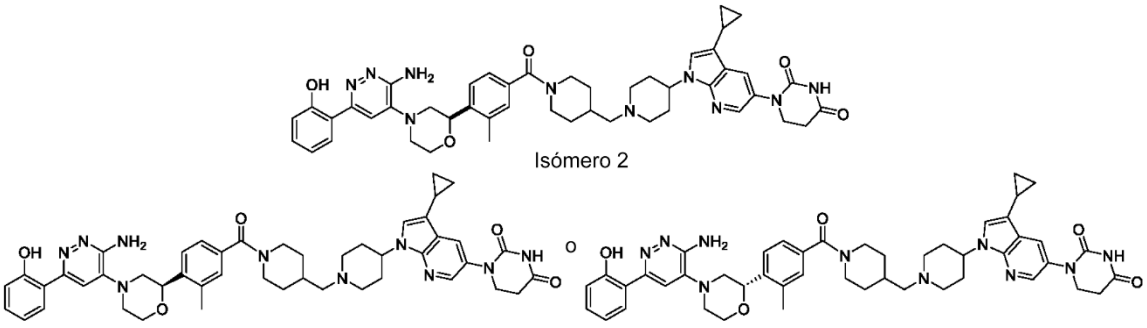
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 71c (40 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,2 mg, 67 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,67 (2H, m), 0,80 - 0,87 (2H, m), 1,07 (2H, br d), 1,57 - 1,94 (6H, m), 1,98 - 2,14 (4H, m), 2,21 (2H, br d), 2,39 (3H, s), 2,70 - 2,91 (5H, m), 2,97 (3H, br d), 3,48 - 3,68 (3H, m), 3,80 (2H, t), 4,07 (2H, br d), 4,46 (1H, br d), 4,55 - 4,66 (1H, m), 4,95 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,14 - 7,27 (3H, m), 7,43 (1H, s), 7,48 - 7,61 (2H, m), 7,88 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,21 (1H, br s), 14,08 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,6.

EJEMPLO 92:

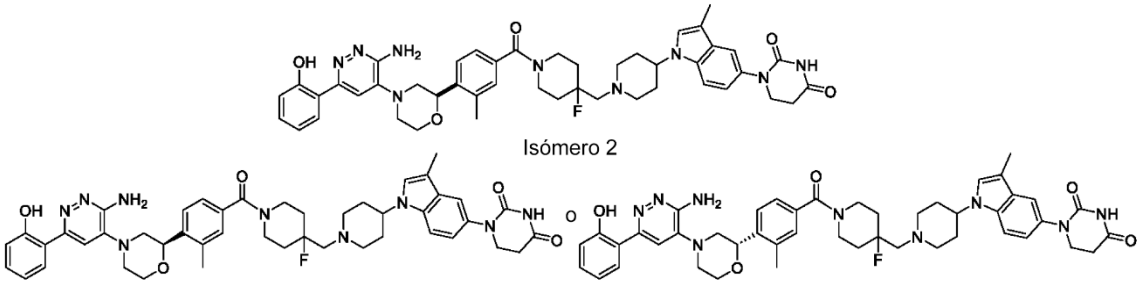
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2

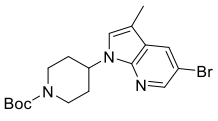
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1k (40 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,5 mg, 63 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 2,04 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,42 (5H, s), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,81 - 2,94 (2H, m), 2,99 - 3,28 (4H, m), 3,41 – 3,61 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,09 (2H, br d), 4,19 - 4,38 (2H, m), 4,98 (1H, d), 6,43

(2H, s), 6,84 - 6,93 (2H, m), 7,05 (1H, br d), 7,20 - 7,34 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,54 - 7,62 (2H, m), 7,95 (1H, d), 10,24 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,6.

EJEMPLO 93

Intermedio 93a:

4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

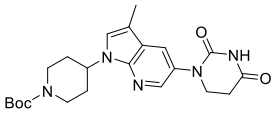


Se añadieron 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,59 g, 23,59 mmol) y Cs_2CO_3 (11,5 g, 35,4 mmol) a una solución de 5-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,98 g, 23,6 mmol) en DMF (79 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 4 y 7 h se añadieron más 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,59 g, 23,59 mmol) y Cs_2CO_3 (7,69 g, 23,6 mmol) después de 4 y 7 h. Después de la adición final. La agitación se continuó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (7,27 g, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,80 - 1,94 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,93 (2H, br s), 4,10 (2H, br s), 4,69 - 4,92 (1H, m), 7,51 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 394,2.

Intermedio 93b:

519

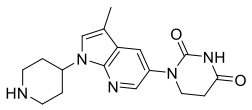
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 1,4-dioxano (82 ml) a una mezcla de Intermedio 93a (5,48 g, 13,9 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,17 g, 27,8 mmol), K_3PO_4 (5,90 g, 27,8 mmol), $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,36 g, 0,69 mmol) y *t*-BuBrettPhos (0,67 g, 1,39 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno (5x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 horas. Después de enfriar a t.a., se añadió NH_4Cl sat. ac. (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con hexanos/DCM (5:1), H_2O, y hexanos para dar el compuesto del título (4,61 g, 78 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,77 - 1,98 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,75 (2H, t), 2,94 (2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,10 (2H, br d), 4,71 - 4,87 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 428,4.

Intermedio 93c:

1-(3-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

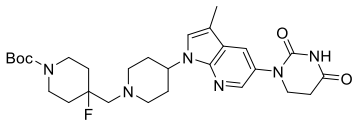


Se añadió TFA (5,41 ml, 70,2 mmol) a una solución del Intermedio 93b (1,50 g, 3,51 mmol) en DCM (17 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se

concentró a presión reducida. Se añadió DCM (100 ml), IPA (30 ml) y K_2CO_3 sat. ac. (100 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 sat. ac. (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,17 g, 102 %, 92 % de pureza) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,72 - 1,93 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,61 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,07 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,63 - 4,72 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, br s), un protón unido a heteroátomo no observado; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 328,2.

Intermedio 93d:

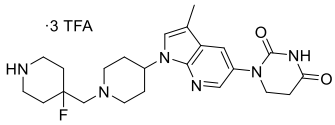
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g usando el Intermedio 6f (3,71 g, 10,2 mmol) y el Intermedio 93c (1,66 g, 5,08 mmol), agitando a 85 °C durante 23 horas. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 15 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,42 g, 51 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, s), 1,51 - 1,69 (2H, m), 1,77 - 1,89 (4H, m), 1,98 - 2,10 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,34 (2H, br t), 2,52 - 2,64 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,02 (4H, br d), 3,68 - 3,76 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,58 (1H, tt), 7,48 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 543,5.

Intermedio 93e:

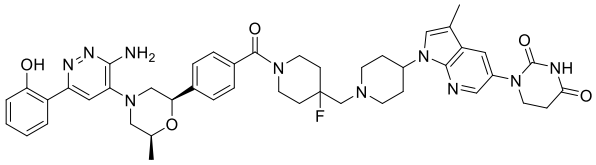
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1k a partir del Intermedio 93d (160 mg, 0,29 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en H_2O/MeCN y se liofilizó para dar el compuesto del título (220 mg, 96 %) como un sólido marrón y 3 sales de TFA. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,88 – 2,17 (4H, m), 2,28 (5H, s), 2,46 (2H, s), 2,56 (1H, t), 2,77 (2H, t), 3,08 (2H, d), 3,35 (3H, d), 3,64 (4H, m), 3,82 (2H, t), 4,94 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,90 (2H, s), 10,42 (1H, s), un protón TFA observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 443,3.

EJEMPLO 93:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



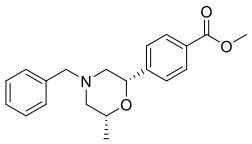
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 93e (30 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC

(gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,4 mg, 44 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,62 - 2,11 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,36 (2H, br t), 2,52 - 2,73 (4H, m), 2,76 (2H, t), 3,00 - 3,32 (4H, m), 3,40 - 3,65 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,06 - 4,17 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,54 - 4,67 (1H, m), 4,96 (1H, br d), 6,50 (2H, s), 6,81 - 6,93 (2H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,52 - 7,61 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,41 (1H, br s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,6.

EJEMPLO 94:

Intermedio 94a:

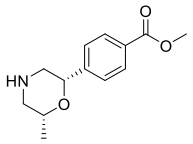
4-((2*S*,6*R*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un procedimiento análogo al Intermedio 65a usando (*R*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (1,30 g, 7,87 mmol) y 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (2,02 g, 7,87 mmol) para dar el compuesto del título (1,66 g, 64 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,14 (3H, d), 1,79 (1H, t), 1,87 (1H, t), 2,77 (1H, br d), 2,88 (1H, br d), 3,44 - 3,50 (1H, m), 3,52 - 3,57 (1H, m), 3,73 - 3,81 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,66 (1H, dd), 7,24 - 7,29 (1H, m), 7,30 - 7,36 (4H, m), 7,48 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 326,4.

Intermedio 94b:

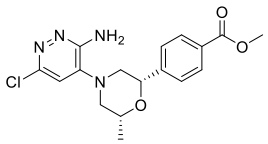
4-((2*S*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 65b usando el Intermedio 94a (1,64 g, 5,04 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 236,2.

Intermedio 94c:

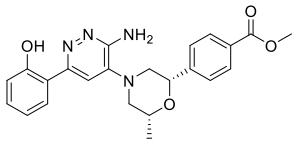
4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 94b (1,19 g, 5,04 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (1,32 g, 72 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,23 (3H, d), 2,44 - 2,50 (2H, m), 3,40 (1H, br d), 3,55 (1H, br d), 3,86 (3H, s), 3,97 - 4,11 (1H, m), 4,96 (1H, dd), 6,37 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,58 (2H, d), 7,97 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 363,3.

Intermedio 94d:

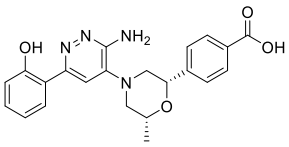
4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 94c (1,31 g, 3,60 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (1,22 g, 81 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 2,52 - 2,67 (2H, m), 3,48 (1H, br d), 3,59 (1H, br d), 3,85 (3H, s), 4,06 - 4,16 (1H, m), 4,88 - 5,12 (1H, m), 6,47 (2H, s), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,92 (1H, dd), 7,97 (2H, d), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 421,4.

Intermedio 94e:

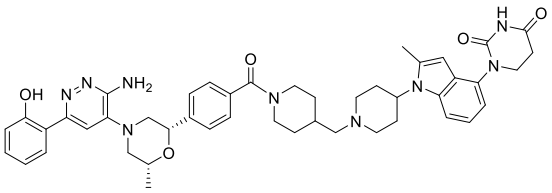
Ácido 4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 94d (1,21 g, 2,88 mmol). La mezcla se diluyó con regulador de fosfato pH3 y se acidificó a pH 3. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (1,04 g, 89 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 2,55 - 2,72 (2H, m), 3,53 (1H, br d), 3,62 (1H, br d), 4,04 - 4,16 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,70 (2H, br s), 6,85 - 6,95 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,50 - 7,63 (3H, m), 7,85 (1H, br d), 7,95 (2H, d), 11,22 - 14,74 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 407,4.

EJEMPLO 94:

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 94e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (39 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,4 mg, 45 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 - 1,19 (2H, m), 1,27 (3H, d), 1,69 - 1,96 (5H, m), 2,09 - 2,19 (2H, m), 2,22 - 2,31 (2H, m), 2,35 - 2,46 (5H, m), 2,54 - 2,59 (1H, m), 2,67 - 2,85 (4H, m), 2,95 - 3,18 (3H, m), 3,42 - 3,69 (3H, m), 3,74 (2H, t), 4,08 - 4,18 (1H, m), 4,19 - 4,31 (1H, m), 4,38 - 4,60 (1H, m), 4,88 - 5,05 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,48 (2H, s), 6,81 - 6,93 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,96 (1H, d), 10,29 (1H, br s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 95:

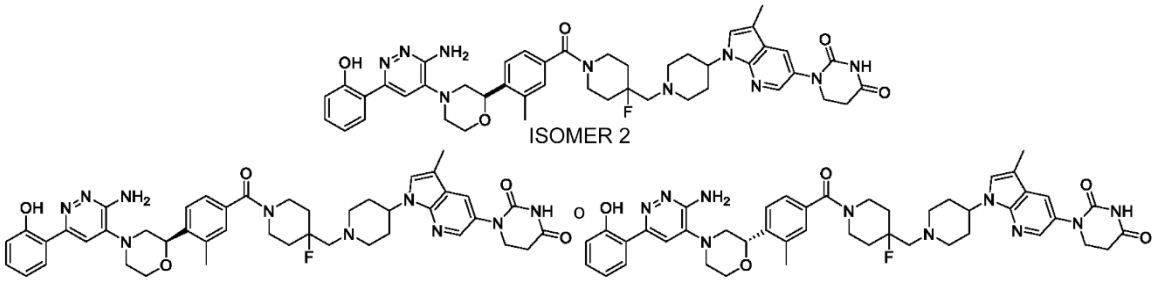
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

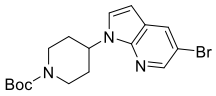


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 93e (30 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,8 mg, 67 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 2,10 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,31 - 2,42 (5H, m), 2,55 - 2,66 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,80 - 2,90 (2H, m), 2,98 - 3,29 (4H, m), 3,52 (3H, br t), 3,79 (2H, t), 4,08 (2H, br d), 4,25 (1H, br d), 4,52 - 4,67 (1H, m), 4,96 (1H, br d), 6,44 (2H, br s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,30 (3H, m), 7,48 (1H, s), 7,51 - 7,59 (2H, m), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, br s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,7.

EJEMPLO 96

Intermedio 96a:

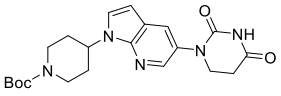
4-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 93a usando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,00 g, 5,08 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,13 g, 7,61 mmol) y Cs_2CO_3 (2,48 g, 7,61 mmol) en DMF (25 ml) a 70 °C. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,67 g, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,85 - 1,99 (4H, m), 2,94 (2H, br s), 4,00 - 4,24 (2H, m), 4,78 - 4,88 (1H, m), 6,47 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 380,1.

Intermedio 96b:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

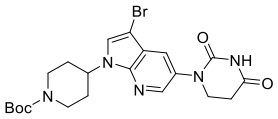


Preparado con un método análogo al Intermedio 93b usando el Intermedio 96a (1,62 g, 4,25 mmol). La trituración con DCM/hexanos proporcionó el compuesto del título (1,41 g, 80 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,86 - 2,04 (4H,

m), 2,76 (2H, t), 2,83 - 3,12 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,14 (2H, br d), 4,81 - 4,95 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 414,2.

Intermedio 96c:

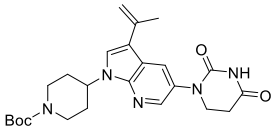
4-(3-bromo-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió NBS (136 mg, 0,76) a una suspensión del Intermedio 96b (300 mg, 0,73 mmol) en DMF (7,3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ sat. ac./ $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 50 ml, 1:1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (321 mg, 90 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,88 - 2,02 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,94 (2H, br s), 3,83 (2H, t), 4,04 - 4,23 (2H, m), 4,84 - 4,95 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 492,2.

Intermedio 96d:

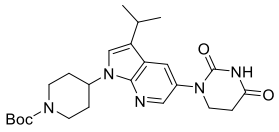
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 96c (0,65 g, 1,32 mmol) se añadió a una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,67 g, 3,97 mmol), Cs_2CO_3 (1,29 g, 3,97 mmol) y XPhos Pd G3 (0,11 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H_2O (1,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,49 g, 82 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,88 (2H, d), 1,94 – 2,03 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,05 (2H, s), 3,82 (2H, t), 4,11 (2H, dd), 4,81 – 4,93 (1H, m), 4,96 – 5,02 (1H, m), 5,41 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,22 (2H, q), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 454,2.

Intermedio 96e:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

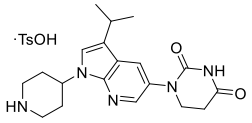


Una mezcla de Intermedio 96d (270 mg, 0,60 mmol) y Pd-C (32 mg, 0,03 mmol, 10 % en peso de Pd) en DCM (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 (1H, t), 1,24 (1H, s), 1,30 (6H, d), 1,44 (9H, s), 1,82 – 1,96 (3H, m), 2,77 (2H, t), 3,11 (1H, p), 3,82 (2H,

t), 4,04 (1H, q), 4,13 (2H, d), 4,75 – 4,91 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,98 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 456,2.

Intermedio 96f:

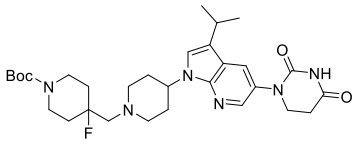
1-(3-isopropil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (113 mg, 0,66 mmol) a una solución del Intermedio 96e (200 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, 100 %) sólido. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 356,2.

Intermedio 96g:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

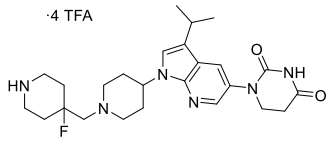


Preparado con un método análogo al Intermedio 6g usando Intermedio 6f (308 mg, 0,84 mmol) y el Intermedio 96f (200 mg, 0,56 mmol), agitando la mezcla a 80 °C durante 16 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (150 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^1H NMR

(DMSO-*d*6): δ 1,16 (2H, t), 1,29 (6H, d), 1,40 (9H, s), 1,81 (4H, d), 2,03 – 2,15 (2H, m), 2,27 – 2,40 (2H, m), 2,62 (1H, s), 2,75 (2H, t), 2,95 – 3,16 (5H, m), 3,67 – 3,86 (4H, m), 4,02 (1H, q), 4,59 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 571,3.

Intermedio 96h:

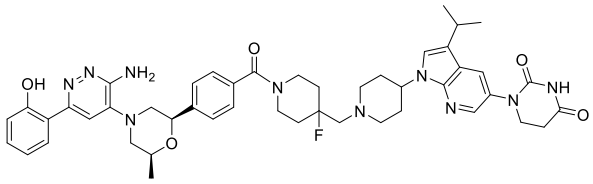
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropol-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (3 ml) a una solución del Intermedio 96g (200 mg, 0,35 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 59 %) como un sólido amarillo pálido y sal de 4 TFA. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (1H, d), 1,31 (6H, d), 1,91 – 2,18 (4H, m), 2,20 – 2,31 (2H, m), 2,57 (1H, d), 2,77 (2H, t), 3,12 (3H, td), 3,29 – 3,50 (4H, m), 3,69 (4H, s), 3,82 (2H, t), 4,90 (1H, s), 7,32 (1H, s), 8,02 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,83 – 9,12 (2H, m), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 471,3.

EJEMPLO 96:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 96h (31 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (6,5 mg, 22 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,30 (6H, d), 1,63 - 2,15 (8H, m), 2,37 (2H, t), 2,53 - 2,80 (6H, m), 3,01 - 3,32 (5H, m), 3,43 - 3,64 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,28 (1H, br s), 4,62 (1H, br t), 4,96 (1H, br d), 6,51 (2H, br s), 6,83 - 6,94 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,41 - 7,50 (3H, m), 7,51 - 7,60 (3H, m), 7,93 - 8,00 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, br s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,7.

EJEMPLO 97:

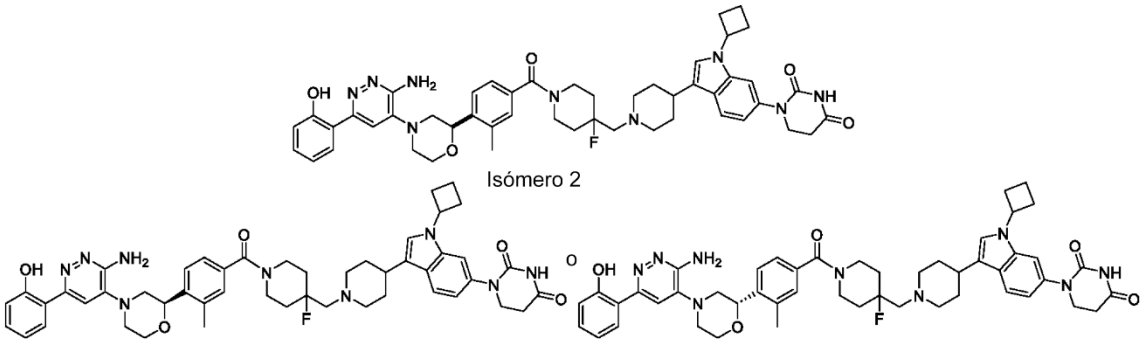
(*R**)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



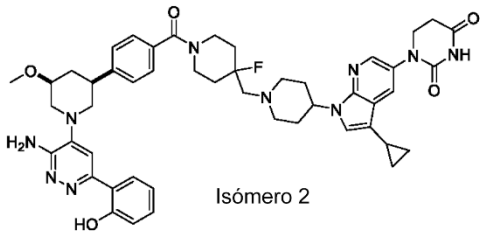
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 74g (37 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,6 mg, 65 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 2,03 (10H, m), 2,30 (2H, t), 2,35 - 2,47 (8H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,69 - 2,77 (3H, m), 2,80 - 2,92 (2H, m), 2,97 - 3,21 (3H, m), 3,38 - 3,62 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,09 (2H, m), 4,16 - 4,36 (1H, m), 4,89 (1H, quin), 4,97 (1H, d), 6,43 (2H, br s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 6,91 - 6,98 (1H, m), 7,18 - 7,31 (3H, m), 7,39 (2H, s), 7,50 - 7,64 (3H, m), 7,94 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 870,7.

EJEMPLO 98:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



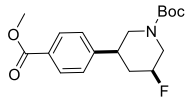
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 20g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 0,61 - 0,66 (2H, m), 0,78 - 0,88 (2H, m), 1,22 - 1,32 (2H, m), 1,49 - 1,60 (1H, m), 1,61 - 1,77 (2H, m), 1,77 - 1,83 (2H, m), 1,86 - 1,97 (2H, m), 1,98 - 2,10 (2H, m), 2,30 - 2,40 (3H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,68 - 2,78 (3H, m), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,07 - 3,14 (1H, m), 3,16 - 3,30 (4H, m), 3,37 - 3,42 (3H, m), 3,48 - 3,53 (1H, m), 3,67 - 3,76 (1H, m), 3,79 - 3,84 (2H, m), 4,16 - 4,39 (1H, m), 4,52 - 4,64 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,38 (2H, d), 7,42 - 7,46 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,12 - 8,18 (1H, m), 10,38 (1H, s), 13,97 - 14,41 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871,5.

EJEMPLO 99

Intermedio 99a:

rac-terc-butilo (3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato

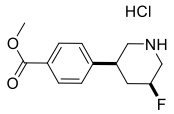


El Intermedio 61c (0,516 g, 1,54 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota DAST (0,610 ml, 4,62 mmol). La reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó

durante 30 min. La reacción se apagó mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 35 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,251 g, 48 %) como un sólido blanco. La estructura se confirmó mediante 2D NMR. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,40 (9H, s), 1,87 (1H, br t), 2,29 (1H, br s), 2,87 (3H, br s), 3,79 - 3,98 (4H, m), 4,19 (1H, br s), 4,53 - 4,75 (1H, m), 7,47 (2H, d), 7,92 (2H, d).

Intermedio 99b:

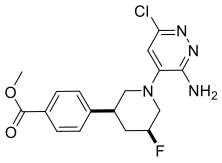
rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoato



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (3,5 ml, 14 mmol) al Intermedio 99a (440 mg, 1,30 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino en la forma de sal de HCl. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 238,1.

Intermedio 99c:

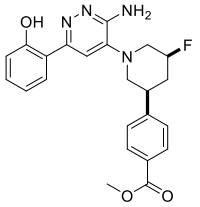
rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoato)



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 99b (356 mg, 1,3 mmol), y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (406 mg, 1,95 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (306 mg, 64 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,85 - 2,00 (1H, m), 2,55 (1H, br dd), 2,66 - 2,81 (2H, m), 3,10 (1H, br t), 3,53 (1H, br d), 3,72 - 3,82 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,71 - 4,96 (3H, m), 6,75 - 6,94 (1H, m), 7,37 (2H, d), 8,01 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 365,1.

Intermedio 99d:

rac-metil 4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoato

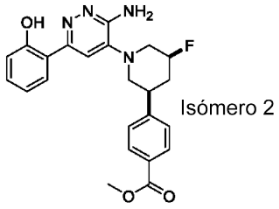


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 99c (306 mg, 0,84 mmol), y ácido (2-hidroxifenil)borónico (127 mg, 0,92 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (260 mg, 73 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,98 (1H, quin), 2,58 (1H, br d), 2,79 (1H, t), 2,84 - 2,92 (1H, m), 3,16 (1H, br t), 3,42 (1H, br s), 3,61 (1H, br d), 3,89 - 3,91 (3H, m), 4,84 - 5,01 (3H, m), 6,91 (1H, t), 6,99 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,38 - 7,42 (3H, m), 7,63 (1H, d), 8,02 (2H, d), 13,66 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 423,2.

Intermedio 99e:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

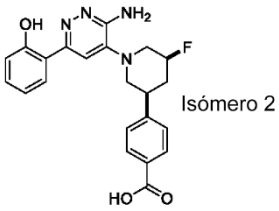


El Intermedio 99d (240 mg, 0,57 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Columna: IA 21 mm × 250 5 µm, MeOH/0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (100 mg, 83 % de rendimiento, > 99 % ee) como un aceite marrón claro, que solidificó al permanecer en el refrigerador a 0 °C.

Intermedio 99f:

Ácido 4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



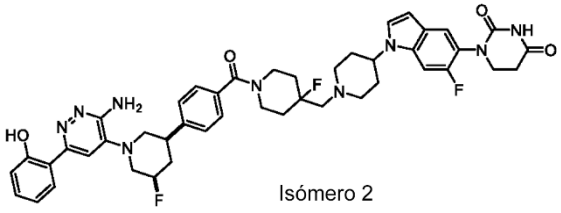
El Intermedio 99e (100 mg, 0,24 mmol) y LiOH (47,9 mg, 2 mmol) en una mezcla de H_2O (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se acidificó usando 1 M de HCl ac. a pH 4-5. La mezcla

se centrifugó. El líquido se decantó y los sólidos se secaron *in vacuo* para dar el compuesto del título (95 mg, 90 %) como un sólido blanco en la forma de sal de HCl. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 409,2.

EJEMPLO 99:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



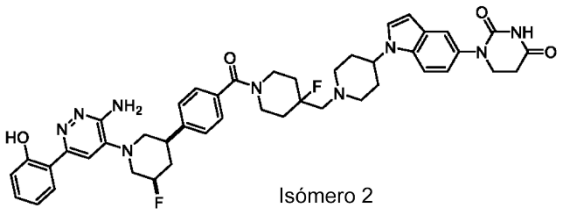
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 99f (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 5g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 - 2,10 (8H, m), 2,36 - 2,43 (1H, m), 2,71 - 2,75 (2H, m), 2,82 - 2,91 (2H, m), 3,00 - 3,19 (2H, m), 3,19 - 3,27 (4H, m), 3,36 - 3,50 (4H, m), 3,51 - 3,59 (2H, m), 3,68 - 3,73 (2H, m), 3,89 - 3,96 (1H, m), 4,28 - 4,47 (1H, m), 5,03 - 5,19 (1H, m), 6,42 - 6,61 (2H, m), 6,87 - 6,96 (2H, m), 7,23 - 7,32 (1H, m), 7,34 - 7,54 (6H, m), 7,56 - 7,68 (3H, m), 7,82 - 7,94 (1H, m), 10,38 (1H, s), OH (no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 836,5.

EJEMPLO 100:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



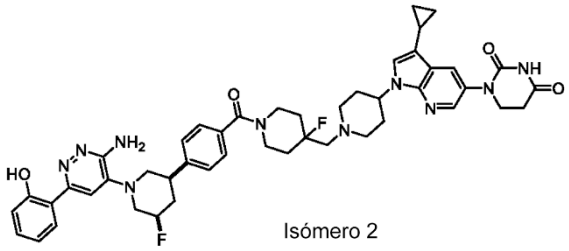
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1a partir del Intermedio 99f (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 2e (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (5 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,22 - 1,29 (1H, m), 1,66 - 2,10 (8H, m), 2,11 - 2,30 (2H, m), 2,38 - 2,43 (1H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 2,77 - 2,96 (4H, m), 3,02 - 3,24 (6H, m), 3,50 - 3,63 (2H, m), 3,72 - 3,78 (2H, m), 3,85 - 3,95 (1H, m), 4,17 - 4,49 (1H, m), 5,01 - 5,21 (1H, m), 6,42 - 6,67 (2H, m), 6,87 - 6,96 (2H, m), 7,06 - 7,14 (1H, m), 7,23 - 7,31 (1H, m), 7,33 - 7,55 (7H, m), 7,53 - 7,62 (2H, m), 7,78 - 7,96 (1H, m), 10,20 - 10,28 (1H, m), OH (no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 818,5.

EJEMPLO 101:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



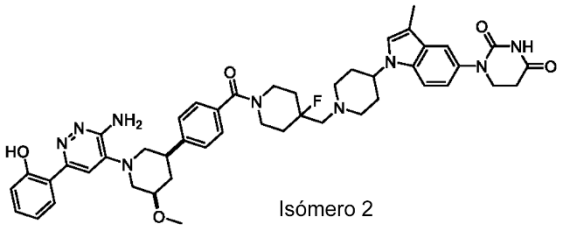
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1a partir del Intermedio 99f (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 20g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,68 (2H, m), 0,79 - 0,87 (2H, m), 1,61 - 1,76 (2H, m), 1,78 - 1,83 (2H, m), 1,86 - 1,92 (2H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,53 - 2,67 (2H, m), 2,70 - 2,81 (4H, m), 3,00 - 3,06 (2H, m), 3,06 - 3,28 (6H, m), 3,42 - 3,54 (2H, m), 3,76 - 3,82 (2H, m), 3,83 - 3,92 (1H, m), 4,19 - 4,35 (1H, m), 4,52 - 4,65 (1H, m), 4,98 - 5,23 (1H, m), 6,35 - 6,49 (2H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,17 - 7,27 (1H, m), 7,36 - 7,51 (5H, m), 7,59 - 7,65 (1H, m), 7,88 - 8,18 (3H, m), 10,29 - 10,46 (1H, m), 14,01 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 102:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



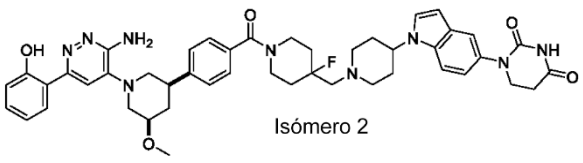
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 1k (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16,5 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,52 - 1,66 (1H, m), 1,67 - 2,13 (6H, m), 2,20 - 2,26 (3H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,52 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,74 (2H, m), 2,75 - 2,97 (2H, m), 3,03 - 3,29 (10H, m), 3,37 - 3,39 (3H, m), 3,54 - 3,67 (2H, m), 3,69 - 3,74 (1H, m), 3,74 - 3,80 (2H, m), 3,80 - 3,94 (1H, m), 4,21 - 4,68 (1H, m), NH2 (no observado) 6,85 - 7,00 (2H, m), 7,04 - 7,12 (1H, m), 7,13 - 7,24 (1H, m), 7,26 - 7,35 (1H, m), 7,37 - 7,44 (3H, m), 7,44 - 7,48 (2H, m), 7,48 - 7,55 (1H, m), 7,55 - 7,62 (1H, m), 7,68 - 7,89 (1H, m), 10,19 - 10,29 (1H, m), OH (no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,5.

EJEMPLO 103:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



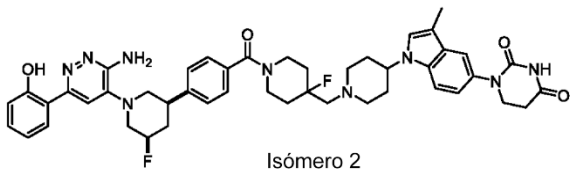
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 29a (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 - 1,60 (1H, m), 1,61 - 1,80 (2H, m), 1,80 - 2,01 (6H, m), 2,32 - 2,38 (1H, m), 2,38 - 2,45 (2H, m), 2,57 - 2,67 (2H, m), 2,71 - 2,79 (2H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,09 - 3,28 (4H, m), 3,37 - 3,40 (3H, m), 3,44 - 3,54 (2H, m), 3,54 - 3,78 (4H, m), 3,78 - 3,85 (1H, m), 4,17 - 4,30 (1H, m), 4,30 - 4,38 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,44 (1H, d), 6,87 (2H, d), 7,04 - 7,07 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,36 - 7,41 (2H, m), 7,42 - 7,47 (3H, m), 7,49 - 7,55 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,94 (1H, d), 10,23 (1H, s), 14,12 - 14,26 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,4.

EJEMPLO 104:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

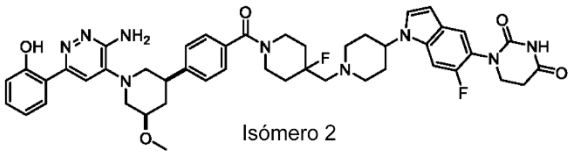
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 99f (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 1k (26 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del

título (16 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,66 - 2,18 (8H, m), 2,21 - 2,27 (3H, m), 2,36 - 2,47 (2H, m), 2,70 - 2,75 (2H, m), 2,83 - 3,07 (3H, m), 3,08 - 3,22 (4H, m), 3,56 - 3,66 (4H, m), 3,75 - 3,79 (2H, m), 3,88 - 4,03 (2H, m), 4,26 - 4,44 (1H, m), 4,51 - 4,67 (1H, m), 5,02 - 5,20 (1H, m), NH2 (no observado). 6,92 - 7,00 (2H, m), 7,03 - 7,12 (1H, m), 7,03 - 7,03 (1H, m), 7,13 - 7,20 (1H, m), 7,30 - 7,36 (1H, m), 7,39 - 7,43 (3H, m), 7,46 - 7,51 (2H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 7,59 - 7,66 (1H, m), 7,68 - 7,78 (1H, m), 10,24 (1H, s), OH (no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 832,5.

EJEMPLO 105:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

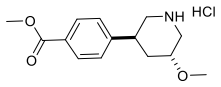
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 5g (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,48 - 1,61 (1H, m), 1,62 - 1,81 (2H, m), 1,82 - 2,02 (6H, m), 2,30 - 2,45 (3H, m), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,68 - 2,77 (3H, m), 2,97 - 3,06 (2H, m), 3,14 - 3,20 (2H, m), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,37 - 3,39 (3H, m), 3,47 - 3,53 (2H, m), 3,67 - 3,85 (4H, m), 4,20 - 4,37 (2H, m), 6,36 (2H, s), 6,47 (1H, d), 6,80

- 6,89 (2H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,33 - 7,41 (2H, m), 7,41 - 7,48 (2H, m), 7,51 - 7,61 (4H, m), 7,96 (1H, s), 10,39 (1H, s), 14,06 - 14,41 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 848,5.

EJEMPLO 106

Intermedio 106a:

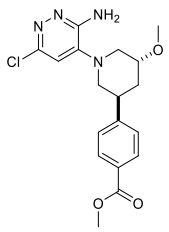
rac-metil 4-((3*S*,5*R*)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (787 µl, 3,15 mmol) al Intermedio 61e (110 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en la forma de sal de HCl. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,1.

Intermedio 106b:

rac-metil 4-((3*S*,5*R*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato

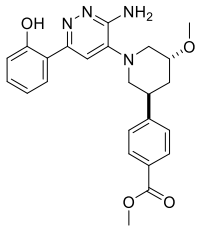


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 106a (89 mg, 0,31 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % de EtOAc en hexanos y 0 a 10 % de metanol en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (99 mg, 85 %)

como un sólido marrón. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,72 - 1,80 (1H, m), 2,36 (1H, br d), 2,66 (1H, d), 2,94 - 3,03 (1H, m), 3,35 - 3,40 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,69 (1H, br s), 3,88 - 3,90 (3H, m), 3,90 - 3,96 (1H, m), 5,18 (2H, br s), 6,65 (1H, s), 7,36 (2H, d), 8,00 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,1.

Intermedio 106c:

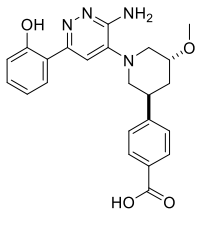
rac-metil 4-((3*S*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 106b (41 mg, 0,11 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 40 % [10 % de MeOH en EtOAc] en hexanos) proporcionó el compuesto del título (24,0 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,77 - 1,87 (1H, m), 2,40 (1H, br d), 2,74 (1H, d), 3,09 - 3,15 (1H, m), 3,38 - 3,46 (1H, m), 3,47 - 3,49 (3H, m), 3,49 - 3,53 (1H, m), 3,72 - 3,77 (1H, m), 3,87 - 3,92 (3H, m), 3,93 - 4,01 (1H, m), 6,85 (1H, t), 6,95 (1H, d), 7,21 - 7,27 (2H, m), 7,41 (2H, d), 7,57 (1H, d), 8,02 (2H, d), 13,70 - 13,97 (1H, m), NH2 no observado; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

Intermedio 106d:

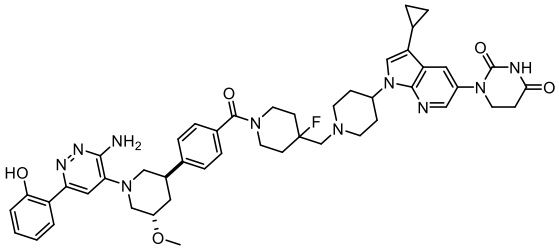
Ácido *rac*-4-((3*S*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoico



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 106c (24 mg, 0,06 mmol). El solvente se eliminó y el residuo se acidificó con 1 N de HCl a pH 4. Los sólidos se filtraron, se secaron para dar el compuesto del título. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,2.

EJEMPLO 106:

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3*R*,5*S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 106d (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 20g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 (2H, br d), 0,85 (2H, br d), 1,11 - 1,27 (2H, m), 1,57 - 1,96 (9H, m), 2,02 - 2,16 (2H, m), 2,14 - 2,27 (2H, m), 2,74 - 2,77 (2H, m), 2,84 - 2,99 (2H, m), 2,99 - 3,24 (6H, m), 3,36 - 3,38 (3H, m), 3,54 - 3,62 (1H, m), 3,70 - 3,76 (1H, m), 3,77 - 3,88 (3H, m), 4,03 - 4,41 (1H, m), 4,46 - 4,75 (1H, m), 6,13 - 6,47 (2H, m), 6,82 - 6,95 (2H, m), 7,16 - 7,29 (1H, m), 7,34 - 7,43 (3H, m), 7,43

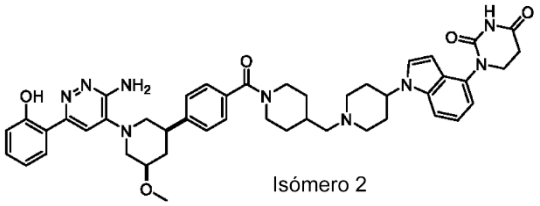
- 7,50 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,79 - 7,89 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,13 - 8,19 (1H, m), 10,36 (1H, s), OH (no observado)*;m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,4.

EJEMPLO 107:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

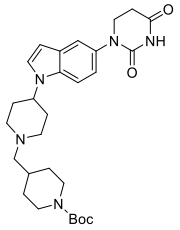
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 10e (16 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 - 1,16 (2H, m), 1,49 - 1,61 (1H, m), 1,61 - 1,76 (1H, m), 1,76 - 1,87 (2H, m), 1,87 - 2,01 (4H, m), 2,10 - 2,19 (2H, m), 2,19 - 2,29 (2H, m), 2,31 - 2,36 (1H, m), 2,67 - 2,77 (4H, m), 2,93 - 2,99 (2H, m), 3,12 - 3,19 (3H, m), 3,50 - 3,67 (4H, m), 3,69 - 3,85 (5H, m), 4,31 - 4,43 (1H, m), 4,43 - 4,54 (1H, m), 6,32 - 6,44 (3H, m), 6,80 - 6,91 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,34 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,46 - 7,55 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,32 (1H, s), 13,94 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 108

Intermedio 108a:

548

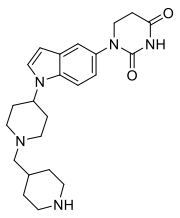
1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (339 mg, 1,60 mmol) a 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (137 mg, 0,64 mmol) e Intermedio 2c (200 mg, 0,64 mmol) en mezcla de DCM (2 ml) y NMP (2 ml). La reacción se agitó a t.a durante 2 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (0,170 g, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91-1,06 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,67 – 1,79 (3H, m), 1,89-2,06 (3H, m), 2,32 (4H, d), 2,72 (4H, t), 3,07 (2H, d), 3,76 (2H, t), 3,94 (2H, d), 4,40 (1H, t), 6,46 (1H, d), 7,04-7,10 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,51 – 7,57 (2H, m), 8,14 (1H, s), 10,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 510,4.

Intermedio 108b:

1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (2 ml) a una solución agitada del Intermedio 108a (499 mg, 0,98 mmol) en DCM (8 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se eliminó el solvente. El

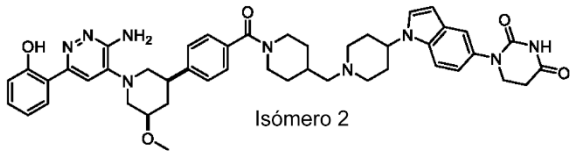
residuo crudo se basificó disolviendo en MeOH (3 ml), pasando a través de una columna RxnCX 5 g, y se lavó con MeOH (40 ml) y se eluyó con 1,4 M de NH_3 en MeOH (80 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (312 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,98 (2H, qd), 1,54 - 1,69 (3H, m), 1,89 - 2,05 (4H, m), 2,10 - 2,21 (4H, m), 2,41 - 2,49 (2H, m), 2,72 (2H, t), 2,88 - 3,00 (4H, m), 3,06 - 3,52 (1H, m), 3,77 (2H, t), 4,29 - 4,39 (1H, m), 6,46 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,56 (1H, d), 9,83 - 10,97 (1H, m);); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 410,4.

EJEMPLO 108:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

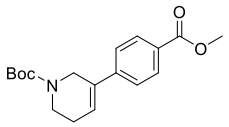
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 108b (16 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,16 (2H, m), 1,50 - 1,59 (1H, m), 1,62 - 1,73 (1H, m), 1,76 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 1,96 (4H, m), 2,07 - 2,16 (2H, m), 2,18 - 2,24 (2H, m), 2,30 - 2,36 (1H, m), 2,70 - 2,73 (2H, m), 2,93 - 2,98 (2H, m), 3,13 - 3,20 (3H, m), 3,49 - 3,53 (2H, m), 3,56 - 3,67 (2H, m), 3,68 - 3,77 (4H, m), 3,79 - 3,84 (1H,

m), 4,33 - 4,40 (1H, m), 4,40 - 4,54 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,44 (1H, d), 6,84 - 6,90 (3H, m), 7,05 (1H, dd), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,42 - 7,45 (3H, m), 7,49 - 7,56 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,26 (1H, s), 13,97 - 14,45 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 109

Intermedio 109a:

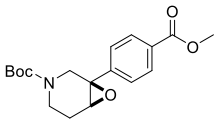
5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 4-bromobenzoato de metilo (10,00 g, 46,5 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (14,38 g, 46,5 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto del título (13,52 g, 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (9H, s), 2,27 - 2,49 (2H, m), 3,48 - 3,66 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,23 - 4,38 (2H, m), 6,27 - 6,42 (1H, m), 7,37 - 7,55 (2H, m), 7,94 - 8,10 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 262,3.

Intermedio 109b:

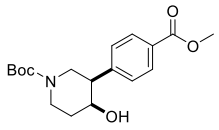
rac-terc-butilo (1*R*,6*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato



Una solución del Intermedio 109a (9,00 g, 28,36 mmol) en DCM (95 ml) se cargó con *m*CPBA (13,98 g, 56,71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó posteriormente filtrándose a través de una almohadilla de celite (lavado con DCM). La capa se lavó posteriormente con de $NaHCO_3$ sat. y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexano) proporcionó una mezcla del compuesto del título. El compuesto se disolvió en DCM, se lavó con K_2CO_3 sat., se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,45 g, 68 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 2,10 - 2,27 (1H, m), 3,06 - 3,27 (1H, m), 3,29 - 3,51 (2H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,11 - 4,40 (1H, m), 7,41 - 7,59 (2H, m), 7,94 - 8,15 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 234,1.

Intermedio 109c:

rac-terc-butilo (3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato

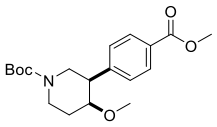


El Intermedio 109b (6,25 g, 18,75 mmol) y 10 % de Pd-C (1,995 g, 1,87 mmol) en EtOAc (187 ml) se cargó con hidrógeno y se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró posteriormente a través de una almohadilla de Celite se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (4,02 g, 64 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, br s), 1,62 - 1,74 (2H, m), 2,78 - 2,89 (1H, m), 3,08 - 3,27 (1H, m), 3,37 - 3,56 (1H, m), 3,70 - 3,81 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,95 - 4,02 (1H, m), 4,77 (1H, d), 7,43 (2H, d), 7,89 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M–*t*BuO]$^+$ = 262,2.

Intermedio 109d:

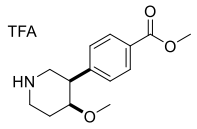
rac-terc-butilo (3*R*,4*S*)-4-metoxi-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Una solución del Intermedio 109c (1,50 g, 4,47 mmol) en DMF (17,47 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con NaH (0,224 g, 5,59 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. antes de que se añadiera MeI (0,419 ml, 6,71 mmol) lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 % de solución de LiCl y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,503 g, 32 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (9H, br s), 1,53 - 1,63 (1H, m), 1,93 - 1,99 (1H, m), 2,91 - 2,98 (1H, m), 2,99 - 3,06 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,36 - 3,56 (1H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,71 - 3,78 (1H, m), 3,85 (4H, s), 7,44 (2H, d), 7,90 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 294,2.

Intermedio 109e:

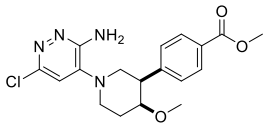
rac-metil 4-((3*R*,4*S*)-4-hidroxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 109d (503 mg, 1,50 mmol) para dar el compuesto del título (525 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 109f:

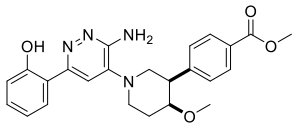
rac-metil 4-((3*R*,4*S*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 109e (525 mg, 2,13 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (443 mg, 2,13 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (568 mg, 71 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,76 (1H, m), 2,20 - 2,32 (1H, m), 2,69 - 2,86 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,13 - 3,18 (1H, m), 3,37 - 3,42 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,05 - 6,35 (2H, m), 6,84 - 7,04 (1H, m), 7,28 - 7,62 (2H, m), 7,82 - 8,07 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,4.

Intermedio 109g:

rac-metil 4-((3*R*,4*S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato

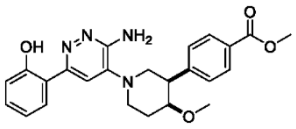


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 109f (343 mg, 0,91 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (186 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,00 - 2,08 (1H, m), 2,12 - 2,23 (1H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,68 - 3,76 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,31 (2H, s), 6,83 - 6,97 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,53 (2H, d), 7,66 (1H, s), 7,92 (2H, d), 7,96 - 8,05 (1H, m), 14,00 - 14,50 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,7.

Intermedio 109h:

4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

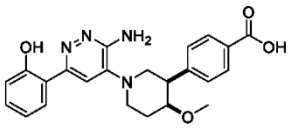
El Intermedio 109g (180 mg, 0,41 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IB 4,6 x 150 mm, 5 um; fase móvil: 10 a 60 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 70 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para

proporcionar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (85 mg, 47 % de rendimiento, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,7.

Intermedio 109i:

Ácido 4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



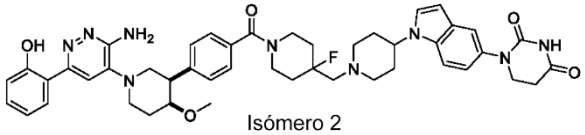
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 109h (75 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (73 mg, 100 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,5.

EJEMPLO 109:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

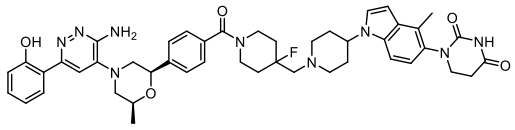


Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 109i (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 29a (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,6 mg, 62 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,66 - 1,86 (m, 3H), 1,87 - 2,14 (7H, m), 2,14 - 2,23 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,99 - 3,12 (3H, m), 3,17 (4H, s), 3,19 - 3,26 (3H, m), 3,36 - 3,48 (5H, m), 3,72 - 3,81 (3H, m), 4,05 - 4,66 (1H, m), 6,40 - 6,62 (3H, m), 6,86 - 6,98 (2H, m), 7,06 - 7,13 (1H, m), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,35 - 7,41 (2H, m), 7,43 - 7,48 (3H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,60 - 7,67 (1H, m), 7,83 - 7,97 (1H, m), 10,07 - 10,45 (1H, m) (-OH no se observó); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 830,6.

EJEMPLO 110:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

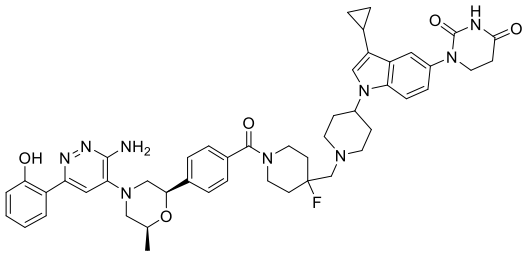


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (17 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 32g (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (15 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,57 - 1,80 (2H, m), 1,82 - 2,03 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,34 - 2,46 (2H, m), 2,53 - 2,83 (6H, m), 3,01 - 3,06 (2H, m), 3,06 - 3,18 (2H, m), 3,49 - 3,60 (4H, m), 3,68 - 3,77 (1H, m), 4,05 - 4,17 (1H, m), 4,17 - 4,40 (2H, m), 4,93 (1H, br d), 6,45 - 6,54 (3H, m), 6,84 - 6,89 (2H, m), 6,99 (1H,

d), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,33 - 7,45 (3H, m), 7,49 - 7,56 (4H, m), 7,94 (1H, d), 10,25 (1H, s), 13,95 - 14,51 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,6.

EJEMPLO 111:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



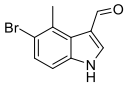
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (17,72 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 6h (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,56 - 0,62 (2H, m), 0,78 - 0,84 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,58 - 1,77 (2H, m), 1,77 - 1,89 (4H, m), 1,89 - 1,96 (2H, m), 2,33 - 2,41 (2H, m), 2,51 - 2,60 (2H, m), 2,60 - 2,70 (2H, m), 2,70 - 2,75 (2H, m), 2,93 - 3,03 (2H, m), 3,06 - 3,23 (2H, m), 3,41 - 3,48 (2H, m), 3,50 - 3,55 (1H, m), 3,55 - 3,61 (1H, m), 3,76 (2H, t), 4,06 - 4,14 (1H, m), 4,24 (2H, br t), 4,94 (1H, br d), 6,48 (2H, br s), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 7,19 - 7,25 (2H, m), 7,40 - 7,56 (7H, m), 7,94 (1H, br d), 10,25 (1H, s), 13,97 - 14,46 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 856,6.

EJEMPLO 112

Intermedio 112a:

558

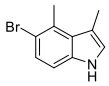
5-bromo-4-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído



Se añadió tricloruro de fosforilo (2,92 g, 19,04 mmol) a 5-bromo-4-metil-1*H*-indol (2 g, 9,52 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,1 g, 4,62 mmol, 48 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,92 (3H, s), 7,30 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 8,35 (1H, d), 9,87 (1H, s), 12,47 (1H, s).

Intermedio 112b:

5-bromo-3,4-dimetil-1*H*-indol

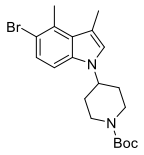


El Intermedio 112a (1,00 g, 4,20 mmol) se añadió a $NaBH_4$ (0,795 g, 21,00 mmol) en THF (20 ml) y AcOH (2,0 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del

título (600 mg, 2,68 mmol, 64 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,43 (3H, d), 2,69 (3H, s), 7,02 – 7,21 (3H, m), 10,88 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 224,2.

Intermedio 112c:

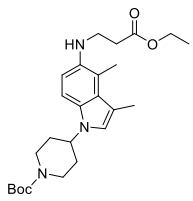
4-(5-bromo-3,4-dimetil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1g a partir del Intermedio 112b (1,00 g, 4,46 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 30 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,700 g, 38 %) como una goma amarilla pálida. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,67 – 1,89 (4H, m), 2,42 (3H, d), 2,68 (3H, s), 2,85-3,01 (2H, m), 4,07 (2H, dd), 4,41 – 4,56 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,31 (2H, d).

Intermedio 112d:

4-(4-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-5-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

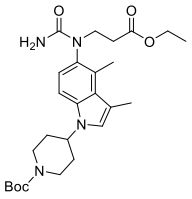


Preparado con un método análogo al Intermedio 3b a partir del Intermedio 112c (200 mg, 0,50 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,4 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (150 mg, 69 %) como

un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,70 (2H, dd), 1,86 (2H, d), 2,35 – 2,40 (6H, m), 2,58 (2H, t), 2,94 (2H, s), 4,08 (4H, q), 4,20 (1H, s), 4,28 – 4,37(1H, m), 6,62 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,15 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 434,2.

Intermedio 112e:

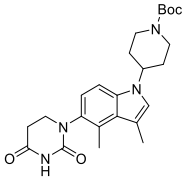
4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-3,4-dimetil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3c a partir del Intermedio 112d (10,0 mg, 0,02 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc 10 ml). La capa orgánica se lavó con agua y una solución de $NaHCO_3$, se secó sobre NaSO4, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, se asumió la conversión cuantitativa asumida. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 487,3.

Intermedio 112f:

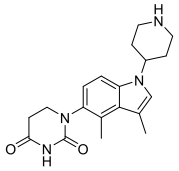
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3,4-dimetil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 3d a partir del Intermedio 112e (125 mg, 0,26 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (110 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (9H, s), 1,72 – 1,92 (4H, m), 2,44 (6H, d), 2,75 (2H, q), 2,96 (2H, s), 3,50 (1H, dd), 3,72 (1H, ddd), 4,11 (2H, d), 4,46 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,22 – 7,40 (2H, m), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 441,2.

Intermedio 112g:

1-(3,4-dimetil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

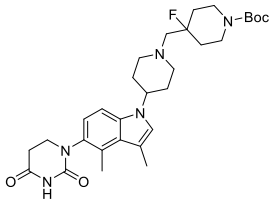


Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 112f (160,00 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se diluyó DCM:IPA (3:1, 5 ml), y se lavó con y $NaHCO_3$ ac. sat. La capa orgánica se secó sobreNa_2SO_4, se filtró y se concentró hacia abajo para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 341,1.

Intermedio 112h:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3,4-dimetil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

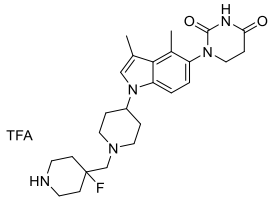
562



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 112g (60,00 mg, 0,18 mmol) La mezcla de reacción se diluyó con DCM:IPA (3:1) (5 ml), y se lavó secuencialmente con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 100 %) como un sólido marrón. El material crudo se usó para la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 556,3.

Intermedio 112i:

1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

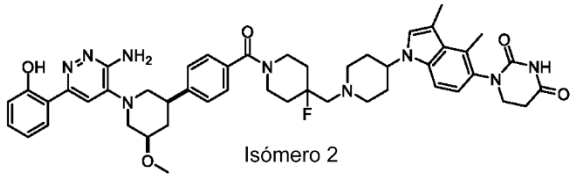


Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 112h (60,0 mg, 0,11 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de TFA) dio el compuesto del título (30 mg, 0,026 mmol, 24 %) como un sólido blanco en la forma de sal de TFA. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 456,3.

EJEMPLO 112:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



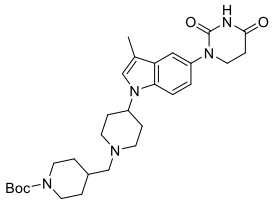
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 112i (30 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,5 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,54 (1H, br d), 1,62 - 1,78 (2H, m), 1,78 - 2,02 (6H, m), 2,29 - 2,40 (3H, m), 2,39 - 2,44 (6H, m), 2,44 - 2,46 (1H, m), 2,56 - 2,60 (1H, m), 2,61 - 2,65 (1H, m), 2,68 - 2,82 (3H, m), 2,95 - 3,04 (2H, m), 3,05 - 3,24 (4H, m), 3,38 - 3,44 (3H, m), 3,48 - 3,53 (2H, m), 3,64 - 3,77 (2H, m), 3,76 - 3,84 (1H, m), 4,10 - 4,33 (2H, m), 6,36 (2H, s), 6,84 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, d), 7,20 - 7,31 (3H, m), 7,35 - 7,41 (2H, m), 7,42 - 7,46 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,08 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 858,6.

EJEMPLO 113

Intermedio 113a:

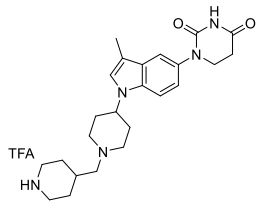
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 10d a partir del Intermedio 1i (0,051 g, 0,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % acetato de etilo en hexano y 0 a 15 % metanol en DCM) dio el compuesto del título (0,042 g, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 - 1,02 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,63 - 1,74 (3H, m), 1,82 - 1,96 (4H, m), 2,09 - 2,20 (4H, m), 2,22 (3H, d), 2,63 - 2,78 (4H, m), 2,90 - 2,99 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,86 - 3,96 (2H, m), 4,22 - 4,30 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,45 (1H, d), 10,22 (1H, s); *m/z* ES$^+$ [M+H]$^+$ = 524,1.

Intermedio 113b:

1-(3-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

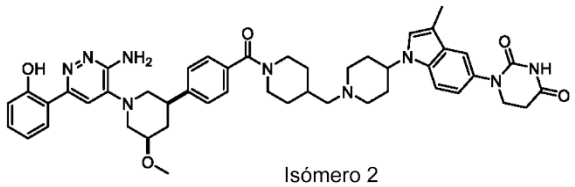


Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 113a (0,040 g, 0,08 mmol). La reacción se concentró a presión reducida, después se trituró con éter de dietilo y sonicación para generar un sólido. El solvente se retiró cuidadosamente por pipeta, después el material resultante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 100 %) como una sal de ácido trifluoroacético. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$= 424,0.

EJEMPLO 113:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



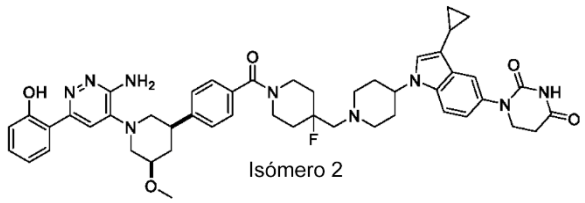
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 113b (23 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,98 - 1,13 (2H, m), 1,12 - 1,22 (1H, m), 1,54 (1H, br d), 1,60 - 1,72 (1H, m), 1,75 - 1,94 (6H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,18 - 2,21 (3H, m), 2,24 - 2,37 (2H, m), 2,67 - 2,72 (2H, m), 2,91 - 2,98 (2H, m), 3,12 - 3,19 (2H, m), 3,19 - 3,23 (2H, m), 3,47 - 3,50 (3H, m), 3,50 - 3,62 (4H, m), 3,73 - 3,77 (2H, m), 3,77 - 3,83 (1H, m), 4,20 - 4,34 (1H, m), 4,38 - 4,57 (1H, m), 6,36 (2H, br s), 6,83 - 6,90 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,45 (3H, br s), 7,55 - 7,62 (1H, m), 7,91 - 7,98 (1H, m), 10,21 - 10,26 (1H, m), OH (no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 826,6.

EJEMPLO 114:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

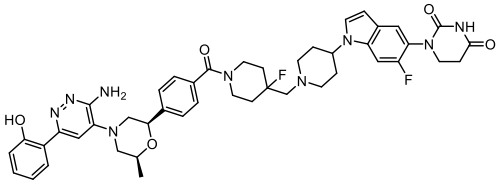


Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 6h (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,56 - 0,61 (2H, m), 0,80 - 0,85 (2H, m), 1,49 - 1,59 (1H, m), 1,65 - 1,78 (2H, m), 1,81 - 1,90 (4H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 2,26 - 2,43 (3H, m), 2,58 - 2,65 (2H, m), 2,68 - 2,80 (4H, m), 2,96 - 3,02 (2H, m), 3,09 - 3,19 (3H, m), 3,19 - 3,23 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,66 - 3,86 (6H, m), 4,24 (2H, br t), 6,36 (2H, s), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 7,19 - 7,25 (2H, m), 7,37 - 7,40 (2H, m), 7,43 - 7,47 (3H, m), 7,48 - 7,50 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,92 - 7,98 (1H, m), 10,25 (1H, s), 14,02 - 14,39 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 870,7.

EJEMPLO 115:

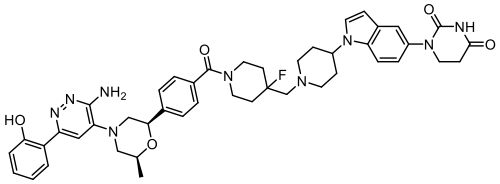
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 5g (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,63 - 1,78 (2H, m), 1,80 - 2,04 (6H, m), 2,35 - 2,44 (2H, m), 2,51 - 2,61 (2H, m), 2,61 - 2,69 (2H, m), 2,69 - 2,76 (2H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 3,06 - 3,17 (2H, m), 3,48 - 3,52 (2H, m), 3,52 - 3,61 (2H, m), 3,67 - 3,72 (2H, m), 4,08 - 4,14 (1H, m), 4,28 - 4,36 (1H, m), 4,94 (1H, br d), 6,43 - 6,51 (3H, m), 6,83 - 6,88 (2H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,51 - 7,57 (6H, m), 7,94 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,06 - 14,39 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 834,5.

EJEMPLO 116:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

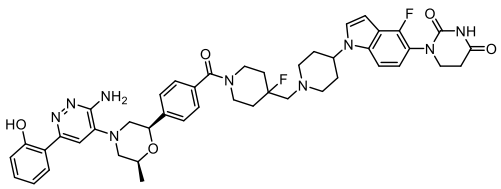


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 29a (35 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente

de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,63 - 1,80 (2H, m), 1,83 - 2,03 (6H, m), 2,37 - 2,45 (2H, m), 2,53 - 2,63 (2H, m), 2,63 - 2,69 (2H, m), 2,69 - 2,73 (2H, m), 2,97 - 3,04 (2H, m), 3,06 - 3,13 (1H, m), 3,13 - 3,23 (2H, m), 3,48 - 3,53 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,75 (2H, t), 4,07 - 4,15 (1H, m), 4,18 - 4,38 (2H, m), 4,93 (1H, br d), 6,35 - 6,54 (3H, m), 6,83 - 6,89 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,20 - 7,23 (1H, m), 7,39 - 7,47 (3H, m), 7,50 - 7,56 (5H, m), 7,94 (1H, d), 10,26 (1H, s), 13,93 - 14,38 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 816,6.

EJEMPLO 117:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



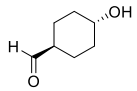
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (17 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 3g (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,64 - 1,79 (2H, m), 1,84 - 2,03 (6H, m), 2,36 - 2,43 (2H, m), 2,53 - 2,63 (2H, m), 2,63 - 2,70 (2H, m), 2,70 - 2,76 (2H, m), 2,98 - 3,05 (2H, m), 3,06 - 3,12 (1H, m), 3,13 - 3,21 (2H, m), 3,50 - 3,60 (2H, m), 3,69 (2H, t), 4,06 - 4,15 (1H, m), 4,21 - 4,32 (1H, m), 4,32 - 4,41 (1H, m), 4,89 - 4,97 (1H, m), 6,44 - 6,52 (2H, m), 6,54 (1H, d), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,07 - 7,15 (1H, m),

7,19 - 7,25 (1H, m), 7,38 - 7,45 (3H, m), 7,49 - 7,57 (3H, m), 7,60 (1H, d), 7,94 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,99 - 14,48 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 834,6.

EJEMPLO 118

Intermedio 118a:

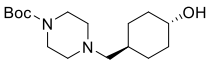
(1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexano-1-carbaldehído



Se enfrió (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexani-1-carboxilato de etilo (6,00 g, 34,84 mmol) en DCM (20 ml) -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (105 ml, 1 M en DCM, 105 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, y se inactivó mediante una solución de tartrato de sodio y potasio, y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo, se asumieron rendimientos cuantitativos.

Intermedio 118b:

4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

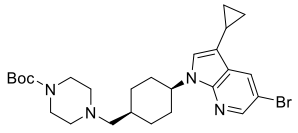


El Intermedio 118a y el piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (7,79 g, 41,81 mmol) en una mezcla de DCE (20,0 ml) y NMP (20,0 ml) se agitaron a 40 °C durante 40 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29,5 g, 103 mmol), y la reacción se agitó

a t.a. durante 1h. La reacción se diluyó con DCM (150 ml), y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,78 – 0,87 (2H, m), 1,02 – 1,14 (2H, m), 1,39 (9H, d), 1,68 – 1,86 (4H, m), 1,99 – 2,07 (3H, m), 2,21 – 2,26 (4H, m), 3,25 – 3,30 (5H, m), 4,47 (1H, d); masa no observada.

Intermedio 118c:

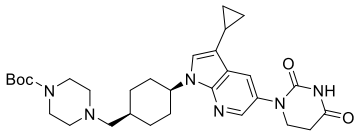
4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 118b (690 mg, 2,31 mmol), 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (548 mg, 2,31 mmol), y 2-(tributil-λ^5-fosfanoelideno)acetonitrilo (1116 mg, 4,62 mmol) en *m*-xileno (15 ml) se agitaron a 110 °C durante 4 horas. Se eliminó el solvente. La purificación en RPC (gradiente de elución: 0 a 90 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (330 mg, 28 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 – 0,68 (2H, m), 0,80 – 0,88 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,62 (3H, d), 1,75 (2H, d), 1,85 – 2,03 (6H, m), 2,34 (5H, d), 2,40 (3H, d), 4,57 (1H, s), 7,52 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 517,2.

Intermedio 118d:

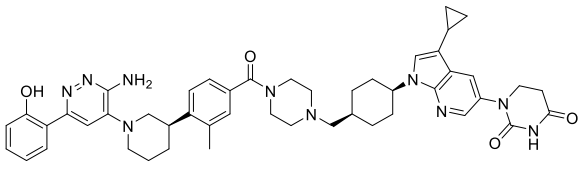
4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitaron dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)--diona (331 mg, 2,90 mmol), Intermedio 118c (300 mg, 0,58 mmol), Cs_2CO_3 (756 mg, 2,32 mmol), $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (193 mg, 0,35 mmol) y *t*-BuBrettPhos (169 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de celite de filtro. Se eliminó el solvente. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (255 mg, 80 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 – 0,68 (2H, m), 0,84 – 0,87 (2H, m), 1,24 (2H, s), 1,40 (9H, s), 1,59 –1,81 (8H, m), 1,84 – 2,03 (6H, m), 2,35 (4H, t), 2,43 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,61 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 551,3.

EJEMPLO 118:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

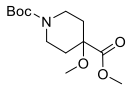


Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución agitada del Intermedio 118d (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El solvente se eliminó para proporcionar la amina cruda como un sólido beige en la forma de sal de TFA. El residuo se disolvió en DMF (1,0 ml) y se añadió DIPEA (0,114 ml, 0,65 mmol), Intermedio 12g (26,4 mg, 0,07 mmol) y HATU (24,86 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 18 a 32 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21,4 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 – 0,71 (2H, m), 0,81 – 0,91 (2H, m), 1,66 (5H, d), 1,79 (2H, d), 1,84 – 2,04 (7H, m), 2,41 (4H, s), 2,47 (3H, d), 2,67 – 2,80 (3H, m), 2,86 (1H, t), 3,25 (4H, s), 3,49 (2H, d), 3,59 (3H, d), 3,82 (2H, t), 4,62 (1H, d), 6,29 (2H, s), 6,88 (2H, t), 7,19 – 7,27 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,91 – 7,97 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 837,5

EJEMPLO 119

Intermedio 119a:

1-(*terc*-butil) 4-metil 4-metoxipiperidina-1,4-dicarboxilato

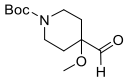


Se añadió hidruro de sodio (63,9 mg, 2,66 mmol) a una solución de 1-(terc-butil) 4-metil 4-hidroxipiperidina-1,4-dicarboxilato (300 mg, 1,16 mmol) y yodometano (197 mg, 1,39 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado

(75 ml x 2) y salmuera saturada (75 ml x 2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 3 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (210 mg, 66 %) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, s), 1,67 – 1,76 (2H, m), 1,78 – 1,86 (2H, m), 2,97 (2H, s), 3,15 (3H, s), 3,59 – 3,67 (2H, m), 3,69 (3H, s).

Intermedio 119b:

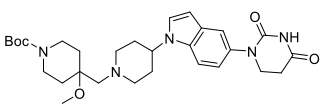
4-formil-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó hidruro de diisobutilaluminio (78 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 ml) a -80 °C bajo nitrógeno. Se añadió el Intermedio 119a (50 mg, 0,18 mmol) a la reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se apagó con agua, y se diluyó con DCM (50 ml), se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (25 ml x 2) y salmuera saturada (25 ml x 2), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo.

Intermedio 119c:

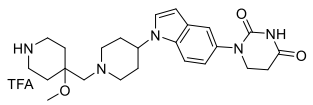
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El intermedio 2c (183 mg, 0,59 mmol) y el intermedio 119b (160 mg, 0,59 mmol) en DCE (2 ml) y NMP (2,0 ml) se agitaron a 40 °C durante 1h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,59 mmol), y la reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó una solución de $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 540,3.

Intermedio 119d:

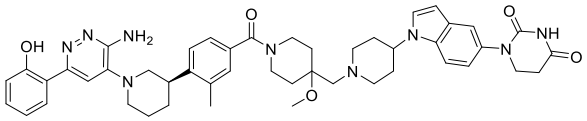
1-(1-(1-((4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Al Intermedio 119c (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,250 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Después de eliminar el solvente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco en la forma de sal de TFA, se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 440,4.

EJEMPLO 119:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

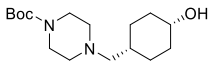


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 119d (46 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 12g (50 mg, 0,11 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (22,8 mg, 24 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 – 1,59 (2H, s), 1,60 – 1,67 (1H, m), 1,68 – 1,79 (1H, m), 1,81 – 2,06 (8H, m), 2,32 – 2,43 (5H, m), 2,43 – 2,47 (2H, m), 2,66 – 2,76 (3H, m), 2,80 – 2,90 (1H, t), 3,01 – 3011 (2H, d), 3,14 – 3,18 (3H, s), 3,21 – 3,28 (2H, m), 3,43 – 3,51 (2H, m), 3,53 – 3,63 (1H, m), 3,70 – 3,81 (2H, t), 4,13 (1H, s), 4,25 – 4,39 (2H, m), 6,29 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,87 (2H, t), 7,06 (1H, dd), 7,18 – 7,27 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,49 – 7,58 (3H, m), 7,94 (1H, dd), 10,27 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 826,6.

EJEMPLO 120

Intermedio 120a:

4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

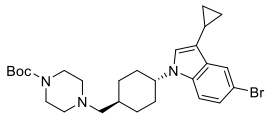


Se añadió (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexan-1-carboxilato de etilo (6 g, 34,84 mmol) a hidruro de diisobutilaluminio (14,86 g, 104,52 mmol) en DCM (40 ml) bajo aire. La mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) se lavó secuencialmente con NH_4Cl sat. ac. (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar

el producto crudo. A la mezcla bruta se le añadió 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (7,79 g, 41,81 mmol) en NMP (40,0 ml) y DCE (40,0 ml) bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29,5 g, 139,35 mmol) al aire. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,500 g, 14 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (9H, s), 1,47 – 1,61 (2H, m), 1,84 – 1,97 (3H, m), 2,15 – 2,27 (6H, m), 2,70 (3H, d), 3,27 – 3,32 (5H, m), 3,73 (1H, s), 4,20 – 4,26 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 299,2.

Intermedio 120b:

4-(((1*r*,4r)-4-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

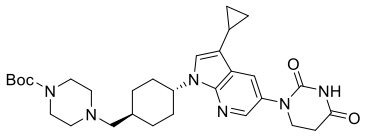


Se añadió 2-(tributil-λ^5-fosfanelideno)acetonitrilo (2,103 g, 8,71 mmol) a 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,413 g, 1,74 mmol) e Intermedio 120a (1,3 g, 4,36 mmol) en m-xileno (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,500 g, 22 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR

(DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,68 (2H, m), 0,81 – 0,91 (2H, m), 1,00 – 1,27 (2H, m), 1,40 (9H, d), 1,64 (3H, d), 1,76 (2H, d), 1,82 – 2,00 (5H, m), 2,10 – 2,46 (6H, m), 3,26 – 3,32 (2H, m), 4,48 – 4,65 (1H, m), 7,48 (1H, d), 8,15 – 8,29 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 519,1.

Intermedio 120c:

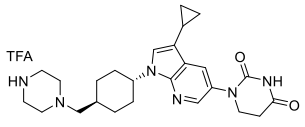
4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió Cs_2CO_3 (1259 mg, 3,86 mmol) a $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (321 mg, 0,58 mmol), Intermedio 120b (500 mg, 0,97 mmol), *t*-BuBrettPhos (281 mg, 0,58 mmol) y dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1102 mg, 9,66 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (280 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 – 0,71 (2H, m), 0,80 – 0,91 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,56 – 1,81 (6H, m), 1,84 – 2,00 (4H, m), 2,21 – 2,48 (7H, m), 2,77 (2H, t), 3,30 – 3,32 (1H, m), 3,73 – 3,91 (4H, m), 4,65 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 551,4.

Intermedio 120d:

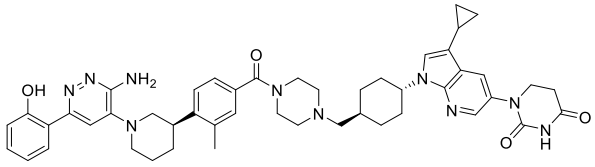
1-(3-ciclopropil-1-((1*r*,4*r*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 120c (130 mg, 0,24 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,57 – 0,68 (2H, m), 0,82 – 0,94 (2H, m), 1,61 – 1,84 (7H, m), 1,85 – 2,04 (4H, m), 2,27 (1H, s), 2,77 (2H, t), 3,43 (8H, d), 3,82 (3H, t), 4,60 – 4,76 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 451,2.

EJEMPLO 120:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



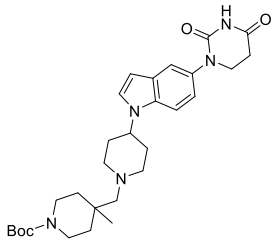
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 120d (49 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 12g (55 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 50 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,7 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 – 0,73 (2H, m), 0,83 – 0,95 (2H, m), 1,21 (1H, d), 1,69 (4H, t), 1,83 – 2,09 (10H, m), 2,41 (4H, d), 2,76

(4H, d), 2,86 (2H, t), 3,15 – 3,33 (3H, m), 3,44 – 3,75 (6H, m), 3,82 (2H, t), 4,59 – 4,78 (1H, m), 6,34 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,19 – 7,34 (3H, m), 7,35 – 7,49 (2H, m), 7,59 (2H, d), 7,89 – 8,03 (2H, m), 8,19 (1H, s), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 837,4.

EJEMPLO 121

Intermedio 121a:

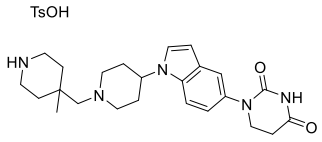
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (509 mg, 2,40 mmol) a 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (364 mg, 1,60 mmol) e Intermedio 2c (250 mg, 0,80 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (300 mg, 71 %) como un sólido amarillo pálido. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,5.

Intermedio 121b:

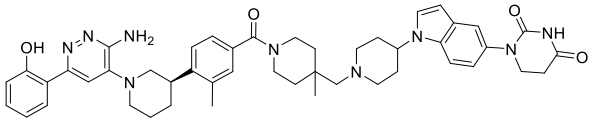
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 121a (100 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (49,3 mg, 0,29 mmol) en MeCN (1,0 ml) se agitaron a 80 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en la forma de sal de ácido p-toluenosulfónico, se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 424,6.

EJEMPLO 121:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

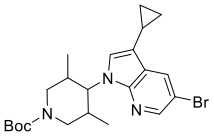


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (93 mg, 0,23 mmol) y el Intermedio 121b (100 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 21 a 29 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (24 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, s), 1,19–1,29 (1H, m), 1,39–1,47 (1H, m), 1,47–1,56 (2H, m),1,64–1,69 (1H, m), 1,89 (4H, s), 1,93–2,06 (3H, m), 2,27 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,52 (2H, s), 2,73 (3H, t), 2,8–2,94 (3H, m), 3,27 (3H, s), 3,48 (2H, d), 3,59 (1H, d), 3,77 (2H, t), 3,98 (1H, s), 4,33 (1H, s), 6,28 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,87 (2H, t), 7,07 (1H, dd), 7,17–7,28 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,5–7,58 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 810,3

EJEMPLO 122

Intermedio 122a:

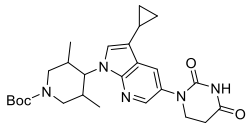
4-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 2- (tributil-λ^5-fosfanelideno)acetonitrilo (2,53 g, 10,47 mmol) a 4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 5,23 mmol, mezcla de isómeros) y 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,241 g, 5,23 mmol) en xilenos (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título (0,160 g, 7 %) como un sólido amarillo como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,42 (6H, t), 0,60 – 0,69 (1H, m), 0,75 – 0,79 (1H, m), 0,83 – 0,91 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,88 – 2,06 (2H, m), 2,10 – 2,25 (1H, m), 2,57 – 2,77 (1H, m), 2,91 – 3,12 (1H, m), 3,84 (1H, s), 4,03 (1H, s), 5,28 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,27 (1H, dd); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 448,1

Intermedio 122b:

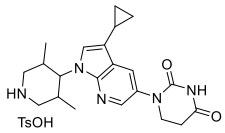
4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (19,16 mg, 0,03 mmol), *t*-BuBrettPhos (16,75 mg, 0,03 mmol), Cs_2CO_3 (338 mg, 1,04 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (118 mg, 1,04 mmol) e Intermedio 122a (155 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 100 °C durante 5 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (121 mg, 73 %) como un sólido amarillo como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,83 – 0,53 (6H, m), 0,61 – 0,72 (1H, m), 0,75 – 0,94 (3H, m), 1,04 – 1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,89 – 2,05 (1H, m), 2,10 – 2,25(1H, m), 2,58 – 2,71 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,90 – 3,11 (1H, m), 3,15 – 3,24 (1H, m), 3,73 – 3,96 (2H, m), 4,02 – 4,14 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,95 – 7,99 (1H, m), 8,14 – 8,23 (1H, m), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 482,1

Intermedio 122c:

1-(3-ciclopropil-1-(3,5-dimetilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

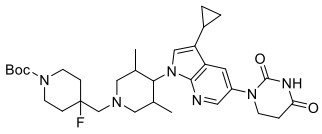


Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (92 mg, 0,48 mmol) al Intermedio 122b (116 mg, 0,24 mmol) en CH_3CN (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (130 mg, 74 %)

como un sólido amarillo en la forma de sal de TSOH como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 382,2.

Intermedio 122d:

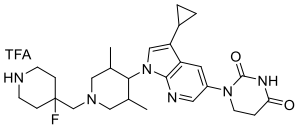
4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitaron DIPEA (0,172 ml, 0,98 mmol), Intermedio 6f (349 mg, 0,49 mmol), e Intermedio 122c (125 mg, 0,33 mmol) en MeCN (2 ml) a 80 °C durante 3 h La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (105 mg, 53 %) como un sólido blanco como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 597,3.

Intermedio 122e:

1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

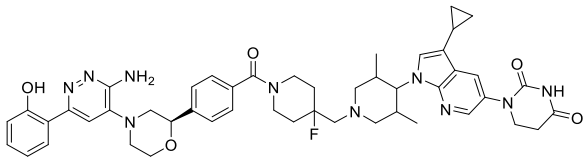


Al Intermedio 122d (100 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. El solvente se eliminó para proporcionar el

compuesto del título (75 mg, 90 %) se obtuvo como un sólido amarillo en la forma de sal de TFA como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 497,5.

EJEMPLO 122:

1-(1-(1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

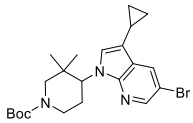


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (28 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 122e (35 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 17 a 32 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,4 mg, 20 %) como un sólido blanco como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,43 (6H, d), 0,65 – 0,76 (2H, m), 0,69 – 0,77 (2H, m), 0,83 – 0,94 (2H, m), 1,62 – 1,84 (2H, s), 1,87 – 2,05 (3H, d), 2,06 – 2,21 (2H, m), 2,26 – 2,40 (2H, m), 2,60 (1H, s),2,44 – 2,48 (1H, m), 2,54 – 2,69 (1H, m), 2,70 – 2,83 (5H, m), 2,85 – 2,94 (1H, m), 2,97 – 3,06 (1H, m), 3,07 – 3,24 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,80 – 3,88 (1H, m), 3,99 – 4,15 (2H, m), 4,20 – 4,36 (1H, m), 4,89 (1H, d), 6,51 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 7,20 – 7,28 (1H, m), 7,45 (2H, d), 7,51 – 7,60 (4H, m), 7,92 – 7,99 (2H, m), 8,13 – 8,22 (1H, dd), 10,41 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 123

Intermedio 123a:

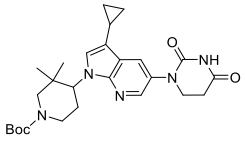
rac-terc-butilo 4-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato



Se agitaron 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3 g, 12,65 mmol), 4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,35 g, 18,98 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfanelideno)acetonitrilo (6,11 g, 25,31 mmol) en tolueno (20 ml) a 100 °C durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El RPC de purificación (gradiente de elución: 0 a 90 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,20 g, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 (4H, d), 0,80 – 0,92 (6H, m), 1,18 (1H, t), 1,24 (2H, s), 1,43 (9H, s), 2,39 (1H, s), 3,71 (1H, d), 4,04 (1H, q), 4,16 (1H, s), 4,76 (1H, dd), 7,42 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,27 (1H, d).

Intermedio 123b:

rac-terc-butilo 4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato

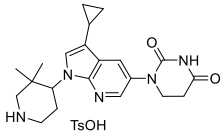


Se agitaron Intermedio 123a (1 g, 2,23 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,018 g, 8,92 mmol), Cs_2CO_3 (2,180 g, 6,69 mmol), $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,114 g, 0,22 mmol) y

t-BuBrettPhos (0,108 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 100 °C durante 16 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,250 g, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 – 0,70 (5H, m), 0,78 – 0,94 (6H, m), 1,22 (1H, s), 1,42 (9H, s), 1,85 – 2,02 (1H, m), 2,27 – 2,44 (1H, m), 2,74 (2H, t), 2,87 (1H, s), 3,81 (3H, t), 4,12 (1H, d), 4,78 (1H, dd), 7,37 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 482,3.

Intermedio 123c:

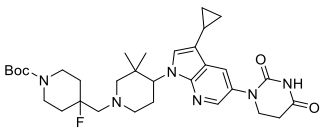
rac-1-(3-ciclopropil-1-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se agitaron ácido 4-metilbencenosulfónico (0,215 g, 1,25 mmol) e Intermedio 123b (0,3 g, 0,62 mmol) en MeCN (6 ml) a 80 °C durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo en la forma de sal de TSOH, se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 382,2.

Intermedio 123d:

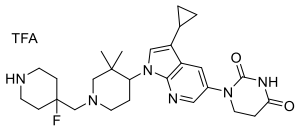
rac-terc-butilo 4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato



Se agitaron DIPEA (0,549 ml, 3,15 mmol), Intermedio 6f (0,575 g, 1,57 mmol), e Intermedio 123c (0,3 g, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución de $NaHCO_3$ ac. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,300 g, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 – 0,69 (4H, m), 0,81 – 0,89 (2H, m), 1,05 (3H, s), 1,16 (2H, t), 1,22 (2H, s), 1,39 (9H, d), 1,49 (1H, s), 1,86 (3H, d), 2,21 (2H, dt), 2,52 – 2,68 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,02 (3H, t), 3,71 (2H, d), 3,80 (2H, t), 4,02 (1H, q), 4,55 (1H, dd), 7,33 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 597,3.

Intermedio 123e:

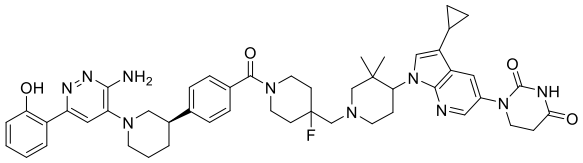
rac-1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 123d (0,3 g, 0,50 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (2,0 ml) se agitaron a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida dio el compuesto del título (0,230 g, 92 %) como un sólido amarillo pálido en la forma de sal de TFA. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 497,3.

EJEMPLO 123:

1-(1-(1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

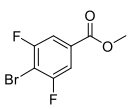


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (19 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 123e (40 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 16 a 26 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13 mg, 18 %) como un sólido blanco como una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 (5H, d), 0,79 – 0,91 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,49 (1H, d), 1,61 – 2,05 (10H, m), 2,21 (1H, d), 2,26 – 2,36 (1H, m), 2,54 (1H, d), 2,58 – 2,86 (7H, m), 3,07 (1H, d), 3,15 (2H, t), 3,49 – 3,62 (3H, m), 3,82 (2H, t), 4,24 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 6,31 (2H, s), 6,88 (2H, t), 7,24 (1H, ddd), 7,35 (1H, s), 7,39 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,94 (2H, q), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 869,5.

EJEMPLO 124

Intermedio 124a:

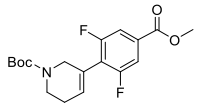
4-bromo-3,5-difluorobenzoato de metilo



Se añadió ácido 4-bromo-3,5-difluorobenzoico (2 g, 8,44 mmol) en MeOH (20 ml) H_2SO_4 (0,450 ml, 8,44 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. El solvente se eliminó, el sólido se separó, se lavó con agua (20 ml) y se secó *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 80 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 3,89 (3H, s), 7,73 (1H, q), 7,75–7,78 (1H, m).

Intermedio 124b:

5-(2,6-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



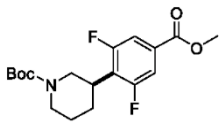
Se agitaron Intermedio 124a (1,00 g, 3,98 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,232 g, 3,98 mmol), K_2CO_3 (1,652 g, 11,95 mmol), y [Pd(dppf)Cl_2]·DCM (0,325 g, 0,40 mmol) en una mezcla 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (60 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El FSC de purificación (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título. (1,10 g, 78 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 2,25–2,33 (2H, m), 3,51 (2H, t), 3,89 (3H, s), 4,03 (2H, d), 6,06 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,65 (1H, s).

Intermedio 124c:

(*R**)-3-(2,6-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

590



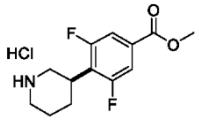
Isómero 2

Se desgasificaron el Intermedio 124b (1 g, 2,83 mmol) y Pd-C (0,301 g, 2,83 mmol) en MeOH (13 ml). La reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 a t.a. durante 2 h. El catalizador se filtró, se lavó con metanol. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. El compuesto racémico se purificó mediante SFC quiral ((R, R)-WHELK-O1-Kromasil 5*25 cm, 5 µm Fase Móvil A: CO2, fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 150 ml/min; Gradiente: isocrático 20 % de B; Temperatura de columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; RT1 (min): 5,5; RT2 (min): 6,4; Solvente de muestra: DCM: ACN=1: 1) para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (0,40 g, 41 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,61–2,05 (4H, m), 2,77 (1H, s), 3,05 (2H, s), 3,88 (3H, d), 3,99 (2H, s), 7,58 (2H, d).

Intermedio 124d:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



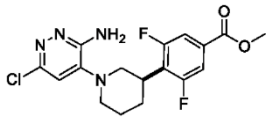
Isómero 2

Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) al Intermedio 124c (340 mg, 0,96 mmol), y la reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en la forma de sal de HCl. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 256,1.

Intermedio 124e:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



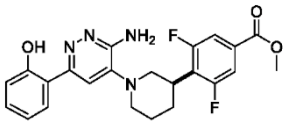
Isómero 2

El Intermedio 124d (340 mg, 0,96 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (199 mg, 0,96 mmol) y DIPEA (371 mg, 2,87 mmol) en DMSO (5 ml) se agitaron a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (200 mg, 55 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,85 (4H, d, J=35,7 Hz), 2,55 – 2,65 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,37-3,56 (3H, m), 3,88 (3H, s), 6,15 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,9 Hz); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 383,0.

Intermedio 124f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

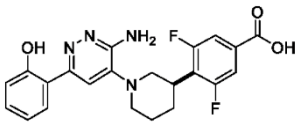
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e usando el Intermedio 124e (190 mg, 0,50 mmol). La purificación mediante (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (110 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,79 – 1,99 (4H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,43 – 3,68 (3H, m), 3,89 (3H, s), 6,30 (2H, s), 6,85-6,89 (2H, m), 7,20-3,25 (1H, m), 7,54 – 7,66 (3H, m), 7,93 (1H, d, *J*=7,5 Hz), (protón OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 441,1.

Intermedio 124g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoico

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

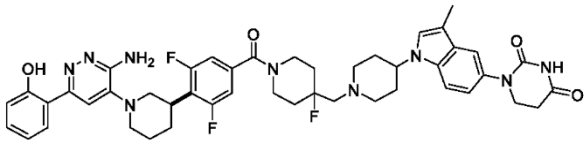
Preparado con un método análogo a 1f a partir del Intermedio 124f (100 mg, 0,23 mmol. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 con HCl (2,0 M), y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró hacia abajo para proporcionar el compuesto del título (60,0 mg, 62 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 427,1.

EJEMPLO 124:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



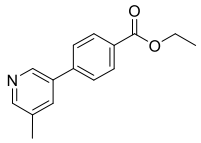
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 124g (50 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 1k (52 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7 mg, 7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,69-1,74 (2 H, m), 1,85 – 2,07 (12H, m), 2,23 (3H, d, *J*=1,0 Hz), 2,27-2,31 (2 H, m), 2,70-2,75 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,40 – 3,57 (4H, m), 3,65 (2H, d, *J*=13,0 Hz), 3,77 (2H, t, *J*=6,7 Hz), 4,28 (2H, s), 6,31 (2H, s), 6,85-6,90 (2H, m), 7,01 – 7,10 (1H, m), 7,22-7,26 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,40 (1H, d, *J*=2,0 Hz), 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,93 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 10,25 (1H, s). (protón OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 850,5.

EJEMPLO 125

Intermedio 125a:

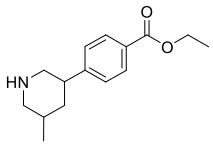
4-(5-metilpiridin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1a a partir de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico (750 mg, 5,48 mmol) y 4-bromobenzoato de etilo (0,890 ml, 5,48 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (652 mg, 49 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 (3H, t), 2,44 (3H, s), 4,43 (2H, q), 7,63 - 7,69 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,14 - 8,18 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,70 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 242,4.

Intermedio 125b:

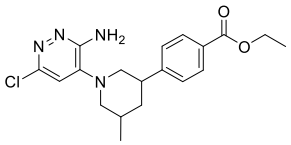
4-(5-metilpiperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1b a partir del Intermedio 125a (590 mg, 2,45 mmol) a 105 °C. El compuesto del título (526 mg, 87 %) se obtuvo como un aceite incoloro y mezcla de isómeros. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =248,6.

Intermedio 125c:

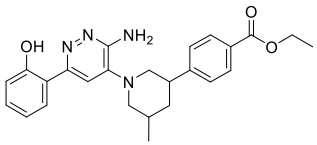
4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoato de etilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 125b (525,7 mg, 2,13 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % NH_4OH) dio el compuesto del título (486 mg, 61 %) como un sólido blanco y una mezcla 2:1 de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,85 - 1,18 (3H, m), 1,24 - 1,37 (4H, m), 1,65 - 2,06 (2H, m), 2,12 - 2,35 (1H, m), 2,52 - 2,70 (1H, m), 2,85 - 3,23 (1H, m), 3,33 - 3,53 (2H, m), 4,29 (2H, q), 6,00 - 6,24 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,46 (2H, s), 7,86 - 7,94 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 375,2.

Intermedio 125d:

4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoato de etilo

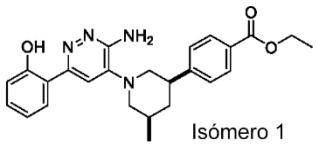


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 125c (486 mg, 1,30 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (359 mg, 64 %) como un sólido blanquecino y una mezcla de isómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 - 1,21 (3H, m), 1,26 - 1,37 (4H, m), 1,97 (2H, s), 2,15 - 2,42 (1H, m), 2,58 - 2,83 (1H, m), 2,90 - 3,27 (1H, m), 3,41 - 3,61 (2H, m), 4,24 - 4,34 (2H, m), 6,10 - 6,33 (2H, m), 6,82 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,44 - 7,59 (3H, m), 7,87 - 7,95 (3H, m), 14,14 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 433,5.

Intermedio 125e:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

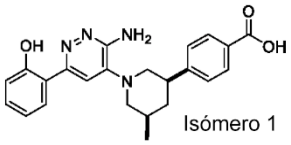


El Intermedio 125d (359 mg, 0,83 mmol) se disolvió en MeOH y se purificó mediante condiciones SFC detalladas a continuación: Columna: ChromegaChiral CC4 de ES Industries, 2,0 x 25,0 cm; fase móvil: 75 % de MeOH con 0,25 % de isopropilamina en $scCO_2$; tasa de flujo: 80 ml/min; BPR: 125 bar; Temperatura de columna: 25 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó primero de la columna (82 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. Estereoquímica relativa asignada por ROSEY NMR. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,99 (3H, d), 1,29 - 1,46 (4H, m), 1,98 (1H, br d), 2,04 - 2,14 (1H, m), 2,35 - 2,44 (1H, m), 2,69 (1H, br t), 3,20 - 3,29 (1H, m), 3,44 - 3,52 (1H, m), 3,56 (1H, br d), 4,31 (2H, q), 6,30 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,49 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,93 (3H, br d), 14,24 (1H, br s).

Intermedio 125f:

Ácido 4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

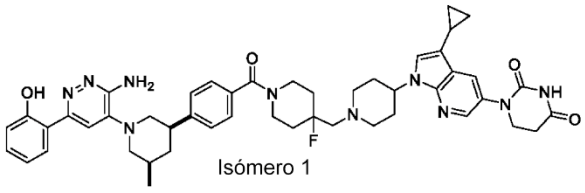


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f a partir del Intermedio 125e (76,6 mg, 0,18 mmol). El compuesto del título (63,6 mg, 89 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,97 (3H, d), 1,45 (1H, q), 1,97 (1H, br d), 2,05 (1H, br d), 2,58 (1H, br t), 2,89 (1H, br t), 3,12 - 3,22 (1H, m), 3,66 (1H, br d), 3,75 (1H, br d), 6,95 (1H, t), 7,06 (1H, br d), 7,14 - 7,29 (1H, m), 7,35 (1H, br t), 7,43 - 7,49 (2H, m), 7,53 (1H, br s), 7,62 (1H, br d), 7,88 - 7,92 (2H, m), 12,34 - 13,11 (1H, m).; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =405,2.

EJEMPLO 125:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



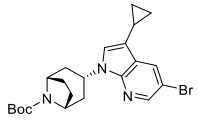
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 125f (10,11 mg, 0,025 mmol) y el Intermedio 7g (23,12 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,40 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6):

δ 0,66 (2H, br d), 0,85 (2H, br d), 1,00 (3H, br d), 1,37 (1H, q), 1,65 - 2,13 (11H, m), 2,31 - 2,43 (3H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,67 - 2,81 (3H, m), 3,04 (2H, br d), 3,12 - 3,28 (3H, m), 3,46 - 3,61 (3H, m), 3,82 (2H, br t), 4,25 (1H, br s), 4,59 (1H, br t), 6,29 (2H, br s), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,24 (1H, br t), 7,36 - 7,47 (5H, m), 7,56 (1H, s), 7,91 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, s), 14,26 (1H, br s).; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =855,6.

EJEMPLO 126

Intermedio 126a:

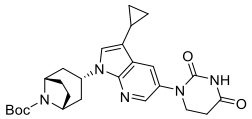
(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (330 mg, 1,39 mmol), (1*R*,3*r*,5*S*)-3-hidroxi-8-azabiciclolo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (475 mg, 2,09 mmol) y tolueno (10 ml) se añadió 2-(tributil-λ^5-fosfatilideno)acetonitrilo (0,547 ml, 2,09 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar la reacción se concentró *in vacuo*. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (372 mg, 60 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,57 - 0,66 (2H, m), 0,90 (2H, dd), 1,55 (9H, s), 1,80 - 1,91 (1H, m), 1,90 - 2,05 (5H, m), 2,05 - 2,28 (3H, m), 4,24 - 4,51 (2H, m), 5,26 - 5,34 (1H, m), 6,93 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448,2.

Intermedio 126b:

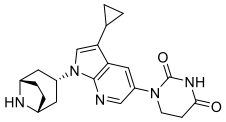
(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octane-8-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 126a (372 mg, 0,83 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona ((190 mg, 1,67 mmol), *t*-BuBrettPhos Pd G3 (71,2 mg, 0,08 mmol), $K3PO_4$ (354 mg, 1,67 mmol), y 1,4-dioxano (5 ml). La reacción se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar la reacción se concentró *in vacuo*. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (248 mg, 62 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,67 (2H, m), 0,81 - 0,91 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,78 - 2,04 (7H, m), 2,20 - 2,33 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,82 (2H, t), 4,22 (2H, br s), 5,04 - 5,15 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =480,5.

Intermedio 126c:

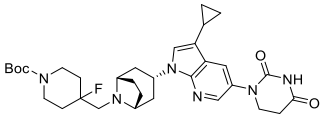
1-(1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 126b (248 mg, 62 %). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 5g) eluyendo con 2 N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (180 mg, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,69 (2H, m), 0,81 - 0,91 (2H, m), 1,71 - 1,84 (6H, m), 1,85 - 2,02 (3H, m), 2,16 (1H, br s), 2,77 (2H, t), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,81 (2H, t), 5,05 (1H, tt), 7,39 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =380,5.

Intermedio 126d:

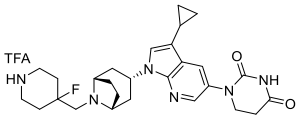
4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 7f a partir del Intermedio 126c (170 mg, 0,45 mmol) y el Intermedio 6f (327 mg, 0,90 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 3 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (128 mg, 48 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,72 (2H, m), 0,82 - 0,89 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,59 - 1,76 (6H, m), 1,83 - 1,98 (5H, m), 2,12 (2H, br t), 2,62 - 2,71 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,04 (2H, br s), 3,71 - 3,86 (4H, m), 4,97 (1H, td), 7,39 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s) (2H bajo pico H_2O); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 595,6.

Intermedio 126e:

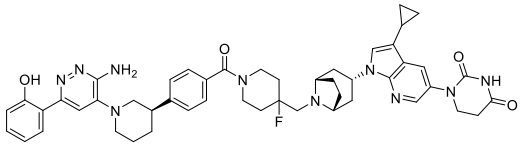
1-(3-ciclopropil-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 126d (128 mg, 0,22 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (208 mg, 100 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,54 - 0,68 (2H, m), 0,86 - 0,95 (2H, m), 1,88 - 2,42 (11H, m), 2,65 (1H, br t), 2,78 (2H, t), 2,83 - 2,96 (1H, m), 3,04 - 3,16 (2H, m), 3,33 - 3,43 (2H, m), 3,53 - 3,67 (1H, m), 3,83 (2H, t), 4,16 - 4,26 (2H, m), 4,97 - 5,32 (1H, m), 7,31 - 7,45 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,24 (1H, br s), 8,74 - 8,94 (1H, m), 8,98 - 9,12 (1H, m), 9,93 - 10,38 (1H, m), 10,40 (1H, s), 12,54 - 13,89 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 495,4.

EJEMPLO 126:

1-(1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-((1-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

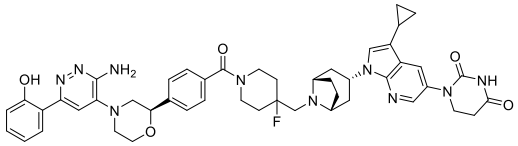


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 126e (38 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,10 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62

- 0,71 (2H, m), 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,64 - 1,85 (8H, m), 1,86 - 2,05 (8H, m), 2,14 (2H, br t), 2,64 - 2,88 (6H, m), 3,10 - 3,19 (2H, m), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,46 - 3,62 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,19 - 4,46 (1H, m), 4,94 - 5,02 (1H, m), 6,28 (2H, s), 6,85 - 6,93 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,40 (3H, d), 7,42 - 7,47 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,92 - 7,95 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,7.

EJEMPLO 127:

1-(1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



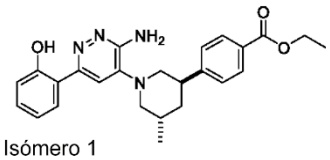
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (19,6 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 126e (47,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,4 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,70 (2H, m), 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,65 - 1,85 (6H, m), 1,87 - 2,07 (5H, m), 2,14 (2H, br t), 2,64 - 2,84 (5H, m), 2,89 (1H, td), 3,05 - 3,30 (2H, m), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,44 - 3,55 (2H, m), 3,58 (1H, br d), 3,81 (2H, t), 4,02 - 4,14 (2H, m), 4,19 - 4,39 (1H, m), 4,89 (1H, br d), 4,98 (1H, dt), 6,47 (2H, s), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,51 - 7,60 (3H, m), 7,91 - 7,97 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 869,6.

EJEMPLO 128

Intermedio 128a:

4-((3*R**,5*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoato de etilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



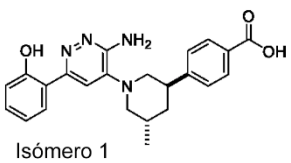
Isómero 1

El Intermedio 125d (359 mg, 0,83 mmol) se purificó de manera análoga al Intermedio 125e para proporcionar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (29,6 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco. Estereoquímica relativa asignada por ROSEY NMR. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 (3H, d), 1,30 (3H, t), 1,69 - 1,76 (1H, m), 1,87 - 1,99 (1H, m), 2,17 - 2,26 (1H, m), 2,77 (1H, br t), 3,02 (1H, br d), 3,16 (1H, br dd), 3,48 - 3,58 (2H, m), 4,29 (2H, q), 6,17 (2H, s), 6,85 - 6,90 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,51 (2H, d), 7,54 (1H, s), 7,87 - 7,95 (3H, m), 14,15 (1H, br s).

Intermedio 128b:

Ácido 4-((3*R**,5*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



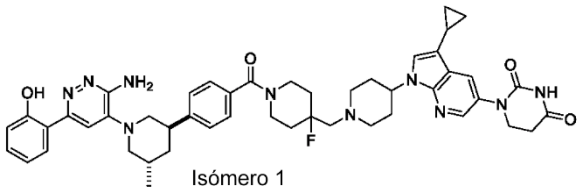
Isómero 1

Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f a partir del Intermedio 128a (25,6 mg, 0,06 mmol). El compuesto del título (22,3 mg, 93 %) se obtuvo como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (3H, d), 1,74 (1H, br d), 1,94 - 2,04 (1H, m), 2,20 - 2,31 (1H, m), 2,97 (1H, br t), 3,21 - 3,29 (1H, m), 3,37 (2H, br d), 3,58 (1H, br t), 3,77 (1H, br d), 6,95 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,21 - 7,32 (1H, m), 7,36 (1H, br t), 7,48 (3H, br d), 7,57 (1H, br d), 7,88 (2H, d), 12,23 - 13,22 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 405,3.

EJEMPLO 128:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

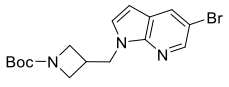
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 128b (10,1 mg, 0,025 mmol) y el Intermedio 7g (23,1 mg, 0,03 mmol) La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,9 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,85 (2H, br d), 1,23 (3H, br d), 1,65 - 1,85 (5H, m), 1,87 - 1,99 (3H, m), 2,00 - 2,13 (2H, m), 2,26 (1H, br s), 2,31 - 2,40 (2H, m), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,85 (3H, m),

2,98 - 3,11 (3H, m), 3,16 (2H, br d), 3,25 - 3,30 (1H, m), 3,34 - 3,39 (1H, m), 3,49 (1H, br s), 3,55 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,25 (1H, br s), 4,59 (1H, br t), 6,17 (2H, br s), 6,86 - 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, br t), 7,38 (2H, br d), 7,42 - 7,48 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,91 - 7,96 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 855,6.

EJEMPLO 129

Intermedio 129a:

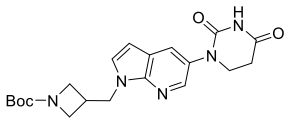
3-((5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 126a partiendo de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,788 g, 4 mmol), 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,498 g, 8,00 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,247 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,36 (9H, s), 2,97 - 3,07 (1H, m), 3,69 (2H, br s), 3,85 (2H, br s), 4,46 (2H, d), 6,47 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,31 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 368,1.

Intermedio 129b:

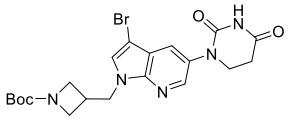
3-((5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 126b a partir del Intermedio 129a (1,247 g, 3,40 mmol). La trituración del residuo crudo con hexanos dio el compuesto del título (1,212 g, 89 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,35 (9H, s), 2,73 (2H, t), 2,99 - 3,08 (1H, m), 3,70 (2H, br s), 3,76 - 3,87 (4H, m), 4,46 (2H, br d), 6,47 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,21 (1H, s), 10,05 - 10,30 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 400,2.

Intermedio 129c:

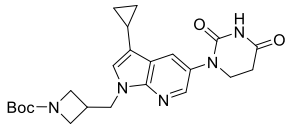
3-((3-bromo-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada del Intermedio 129b (1,212 g, 3,03 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (0,567 g, 3,18 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con $Na_2S_2O_3$ sat. ac./ $NaHCO_3$ sat. ac. (1:1, 200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,334 g, 92 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,37 (9H, s), 2,77 (2H, t), 3,00 - 3,09 (1H, m), 3,68 - 3,74 (2H, m), 3,83 - 3,92 (4H, m), 4,49 (2H, br d), 7,86 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,33 (1H, s), 10,44 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 480,1.

Intermedio 129d:

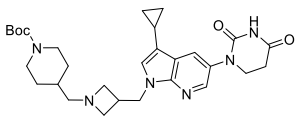
3-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz con Intermedio 129c (1,186 g, 2,48 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,426 g, 4,96 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (0,081 g, 0,12 mmol), K_3PO_4 (1,579 g, 7,44 mmol), tolueno (24 ml) y agua (2,4 ml). La reacción se desgasificó y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se vertió NH_4Cl sat. ac. (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano, después 0-15 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,746 g, 68 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,65 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,87 - 1,94 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,93 - 3,03 (1H, m), 3,62 - 3,72 (2H, m), 3,77 - 3,88 (4H, m), 4,36 (2H, br d), 7,38 (1H, s), 7,94 - 7,96 (1H, m), 8,17 - 8,20 (1H, m), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =440,2.

Intermedio 129e:

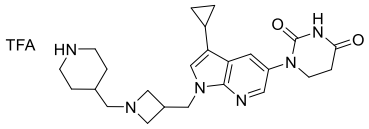
4-((3-((3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil)azetidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 129d (50 mg, 0,11 mmol), DCM (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,60 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 20 min, después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (1 ml) e IPA (0,200 ml) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (72,8 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72,3 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 min, después se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (40,2 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,67 (2H, m), 0,84 - 0,91 (2H, m), 0,92 - 1,02 (2H, m), 1,37 - 1,39 (9H, m), 1,42 - 1,49 (1H, m), 1,60 (2H, br d), 1,89 - 1,95 (1H, m), 2,38 (2H, br d), 2,59 - 2,70 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,86 - 2,94 (1H, m), 3,14 (2H, br t), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,82 (2H, t), 3,86 - 3,92 (2H, m), 4,36 (2H, br d), 7,32 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,18 - 8,20 (1H, m), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 537,4.

Intermedio 129f:

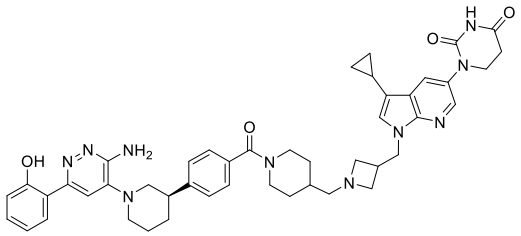
1-(3-ciclopropil-1-((1-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-3-il)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 129e (25,0 mg, 0,04 mmol). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (35,7 mg, 100 % de rendimiento) como una película marrón en la forma de una sal de trifluoroacetato. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =473,3.

EJEMPLO 129:

(*R*)-1-(1-((1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)azetidin-3-il)metil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

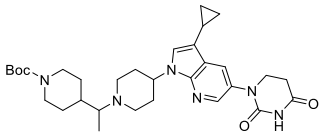


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 129f (35,7 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1f (15,6 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,0 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 (2H, br d), 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,45 - 1,55 (1H, m), 1,55 - 1,75 (3H, m), 1,82 - 2,01 (4H, m), 2,20 - 2,30 (2H, m), 2,66 - 2,85 (7H, m), 2,91 - 2,99 (3H, m), 3,07 - 3,14 (1H, m), 3,21 (2H, br t), 3,53 (2H, br d), 3,80 (2H, br t), 4,28 - 4,50 (4H, m), 6,26 (2H, br s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,22 (1H, br t), 7,31 (3H, br d), 7,39 (2H, br d), 7,53 (1H, s), 7,88 - 7,97 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,25 (2H, s), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =809,5.

EJEMPLO 130

Intermedio 130a:

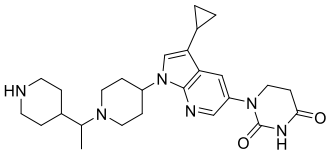
rac-terc-butilo 4-(1-(4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)piperidina-1-carboxilato



Se cargó un vial Intermedio 7e (1,0 g, 2,83 mmol), 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,929 g, 8,49 mmol), THF (12 ml) e isopropóxido de titanio (IV) (2,51 ml, 8,49 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 20 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,649 g, 7,78 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 20 min. La reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 40 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (853 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,67 (2H, br d), 0,79 - 0,89 (2H, m), 0,92 (3H, d), 0,95 - 1,03 (2H, m), 1,18 (1H, t), 1,40 (9H, s), 1,45 - 1,53 (1H, m), 1,65 (1H, br d), 1,81 - 1,89 (2H, m), 1,93 - 1,97 (1H, m), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,19 - 2,37 (2H, m), 2,60 - 2,82 (7H, m), 3,82 (2H, t), 3,96 (2H, br d), 4,56 (1H, br t), 7,44 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 565,4.

Intermedio 130b:

rac-1-(3-ciclopropil-1-(1-(1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

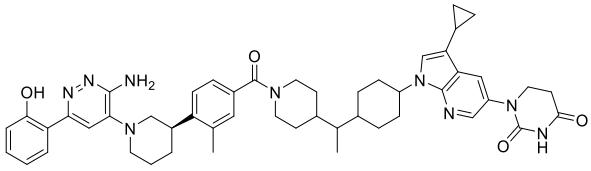


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 130a (838 mg, 1,48 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico

(cartucho Porpak Rxn CX 5g) eluyendo con 2 N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (0,579 g, 84 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,72 (2H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 0,88 - 1,03 (5H, m), 1,31 - 1,42 (1H, m), 1,59 (1H, br d), 1,82 - 2,05 (6H, m), 2,15 - 2,34 (2H, m), 2,37 - 2,49 (2H, m), 2,61 - 2,68 (1H, m), 2,69 - 2,74 (1H, m), 2,77 (3H, br t), 2,94 (2H, br d), 3,24 - 3,44 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,52 - 4,60 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,15 - 8,19 (1H, m), 9,75 - 10,97 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 465,4.

EJEMPLO 130:

1-(1-(1-(-1-(1-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

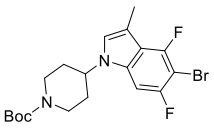


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 130b (12,2 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 12g (12,19 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % NH_4OH) dio el compuesto del título (9,92 mg, 39 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 (2H, br s), 0,85 (2H, br s), 0,93 (3H, br s), 1,02 - 1,12 (2H, m), 1,52 - 1,77 (3H, m), 1,78 - 2,05 (9H, m), 2,17 - 2,29 (1H, m), 2,33 - 2,38 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,63 - 3,05 (9H, m), 3,20 - 3,29 (1H, m), 3,45 - 3,53 (1H, m), 3,54 - 3,73 (2H, m), 3,81 (2H, br t), 4,39 - 4,64 (2H, m), 6,28 (2H, br s), 6,84 - 6,93 (2H, m), 7,15 - 7,27 (3H, m), 7,33 - 7,49 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,88 - 8,00 (2H, m), 8,17 (1H, br s), 10,38 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 851,6.

EJEMPLO 131

Intermedio 131a:

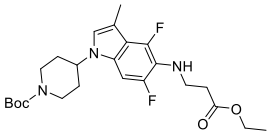
4-(5-bromo-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1g a partir de 5-bromo-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol (936 mg, 3,80 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (722 mg, 44 %) película amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,70 - 1,83 (2H, m), 1,86 (2H, br d), 2,31 (3H, s), 2,91 (2H, br s), 3,99 - 4,14 (2H, m), 4,44 - 4,52 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,56 (1H, d; *m/z* (ES$^+$) $[M–tBu+2H]^+$ = 372,9.

Intermedio 131b:

4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

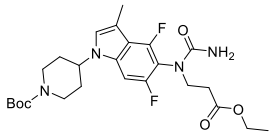


Preparado de una manera análoga al Intermedio 3b a partir del Intermedio 131a (0,722 g, 1,68 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,445 g, 57 %) como un aceite amarillo. ^{1}H

NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, t), 1,50 (9H, s), 1,83 (2H, qd), 1,95 - 2,07 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,57 (2H, t), 2,79 - 2,97 (2H, m), 3,46 - 3,55 (2H, m), 3,69 - 3,76 (1H, m), 4,04 - 4,13 (1H, m), 4,17 (2H, q), 4,23 - 4,39 (2H, m), 6,76 - 6,82 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 488,2.

Intermedio 131c:

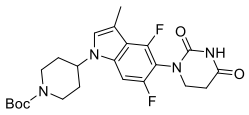
4-(5-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 3c a partir del Intermedio 131b (445 mg, 0,96 mmol). El compuesto del título (488 mg, 100 %) se obtuvo como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 531,1.

Intermedio 131d:

4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

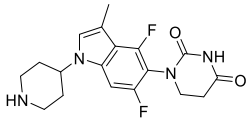


Preparado de una manera análoga al Intermedio 3d a partir del Intermedio 131c (488 mg, 0,96 mmol). La trituración del sólido crudo con MeOH dio el compuesto del título (211 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,70 - 1,81 (2H, m),

1,84 - 1,91 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,66 - 2,78 (2H, m), 2,92 (2H, br s), 3,62 - 3,73 (2H, m), 3,98 - 4,21 (2H, m), 4,47 (1H, ddt), 7,35 (1H, s), 7,46 (1H, d), 10,51 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 485,2.

Intermedio 131e:

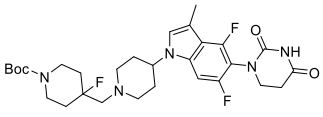
1-(4,6-difluoro-3-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 131d (210 mg, 0,45 mmol). El residuo crudo se suspendió en agua y se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ ac. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó *in vacuo*. El compuesto del título (107 mg, 65 %) se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 - 1,88 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,62 - 2,77 (4H, m), 3,04 (2H, br d), 3,11 - 3,29 (1H, m), 3,63 - 3,72 (2H, m), 4,26 - 4,37 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,43 (1H, d), 10,15 - 10,80 (1H, m); *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 361,1.

Intermedio 131f:

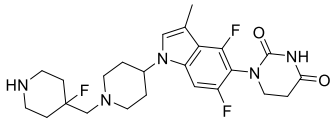
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6g a partir del Intermedio 131e (92 mg, 0,25 mmol) y el Intermedio 6f (139 mg, 0,38 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (105 mg, 71 %) como un sólido blanco. Producto contenía impureza del Intermedio 6f. *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 600,1.

Intermedio 131g:

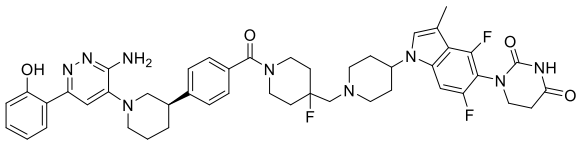
1-(4,6-difluoro-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 131f (104,8 mg, 0,18 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (86 mg, 100 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 478,5.

EJEMPLO 131:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

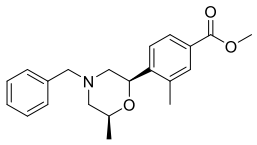


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 131g (23,88 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1f (19,52 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10,10 mg, 24 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,79 (3H, m), 1,80 - 2,04 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,40 (2H, br t), 2,58 - 2,66 (2H, m), 2,67 - 2,85 (5H, m), 3,02 (2H, br d), 3,09 - 3,19 (2H, m), 3,45 - 3,60 (3H, m), 3,69 (2H, br t), 4,21 - 4,32 (2H, m), 6,29 (2H, s), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,33 - 7,48 (6H, m), 7,56 (1H, s), 7,94 (1H, br d), 10,52 (1H, s), 13,90 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 850,4.

EJEMPLO 132

Intermedio 132a:

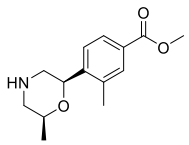
4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65a a partir de (*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (6,36 g, 38,50 mmol) y 4-(2-bromoacetil)-3-metilbenzoato de metilo (9,49 g, 35 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,18 g, 44 %) como un aceite amarillo. Estereoquímica relativa asignada por ROSEY. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,14 (3H, d), 1,82 (2H, td), 2,29 (3H, s), 2,75 - 2,88 (2H, m), 3,46 - 3,57 (2H, m), 3,77 - 3,86 (4H, m), 4,76 (1H, br d), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,29 - 7,36 (4H, m), 7,51 (1H, d), 7,71 - 7,76 (1H, m), 7,78 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =340,5.

Intermedio 132b:

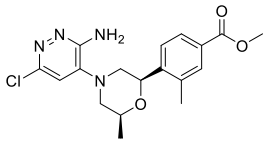
3-metil-4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 132a (5,2 g, 15,32 mmol). La filtración a través de celite y la concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (3,8 g, 100 %) como un residuo amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (3H, d), 2,28 - 2,41 (5H, m), 2,82 - 2,87 (1H, m), 2,90 - 2,95 (1H, m), 3,65 - 3,74 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,66 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d) (N-H no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 132c:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

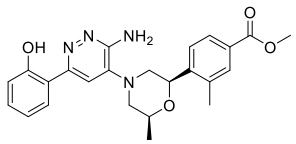


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 132b (3,82 g, 15,32 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (4,00 g, 69 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 (3H, d), 2,40 (3H, s), 2,42 - 2,48 (1H, m), 2,50 - 2,56 (1H, m), 3,42 (1H, br d), 3,49 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 4,04 - 4,11 (1H, m), 5,01 (1H, br d), 6,26 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 379,1.

618

Intermedio 132d:

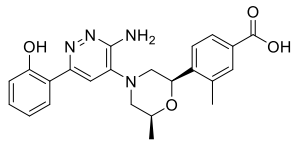
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 132c (4,0 g, 10,61 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 50 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (3,65 g, 79 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 2,44 (3H, s), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,67 (1H, br t), 3,51 - 3,60 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,11 - 4,19 (1H, m), 5,09 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,80 - 6,94 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,56 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, br d), 7,94 (1H, d), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,3.

Intermedio 132e:

Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoico

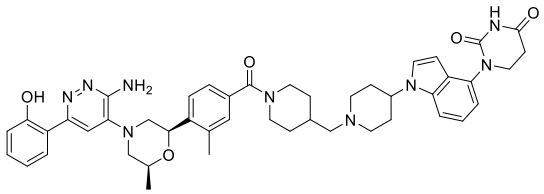


Se cargó un vial con Intermedio 132d (3,65 g, 8,40 mmol), LiOH (2,012 g, 84,01 mmol), MeOH (40 ml) y agua (20 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en agua y se acidificó

a pH 2 con agua 1 M de HCl ac. formando un precipitado marrón. El sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó *in vacuo.* El compuesto del título (3,16 g, 89 %) se obtuvo como sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,41 (3H, s), 2,56 - 2,64 (1H, m), 2,71 (1H, br t), 3,54 - 3,62 (2H, m), 4,10 - 4,18 (1H, m), 5,06 (1H, br d), 6,70 (2H, br s), 6,87 (1H, t), 6,91 (1H, br d), 7,25 (1H, br t), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,80 (1H, br d), 7,84 (1H, br d), 12,56 - 13,75 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,5.

EJEMPLO 132:

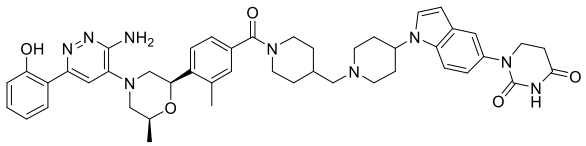
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 10e (24,1 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14,88 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,17 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,64 - 1,75 (1H, m), 1,84 (2H, br s), 1,90 - 2,03 (4H, m), 2,12 - 2,20 (2H, m), 2,22 - 2,29 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,71 - 2,81 (4H, m), 3,00 (3H, br d), 3,51 - 3,66 (3H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,11 - 4,20 (1H, m), 4,33 - 4,42 (1H, m), 4,43 - 4,53 (1H, m), 5,03 (1H, br d), 6,42 (1H, d), 6,45 (2H, s), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,19 - 7,26 (3H, m), 7,50 - 7,58 (4H, m), 7,96 (1H, d), 10,34 (1H, s), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 812,5.

EJEMPLO 133:

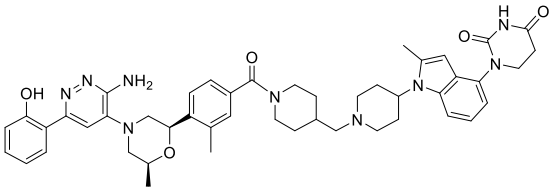
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 108b (20,48 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,06 mg, 32). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,16 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,63 - 1,76 (1H, m), 1,77 - 1,89 (2H, m), 1,90 - 2,05 (4H, m), 2,12 - 2,30 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,68 - 2,81 (4H, m), 2,94 - 3,12 (3H, m), 3,52 - 3,66 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,08 - 4,23 (1H, m), 4,30 - 4,41 (1H, m), 4,43 - 4,54 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,42 - 6,51 (3H, m), 6,88 (2H, s), 7,07 (1H, dd), 7,19 - 7,26 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,52 - 7,60 (4H, m), 7,92 - 8,00 (1H, m), 10,28 (1H, s), 13,84 - 14,63 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,7.

EJEMPLO 134:

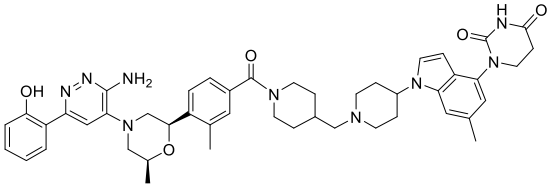
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 22d (44,9 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14,16 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,19 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,76 (3H, br d), 1,82 - 1,94 (2H, m), 2,08 - 2,17 (2H, m), 2,21 - 2,30 (2H, m), 2,37 - 2,46 (8H, m), 2,52 - 2,57 (1H, m), 2,69 - 2,80 (4H, m), 3,01 (3H, br d), 3,56 (2H, br t), 3,60 - 3,68 (1H, m), 3,74 (2H, t), 4,12 - 4,19 (1H, m), 4,20 - 4,31 (1H, m), 4,44 - 4,59 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,46 (2H, br s), 6,85 - 6,92 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,20 - 7,27 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,97 (1H, d), 10,32 (1H, s), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,6.

EJEMPLO 135:

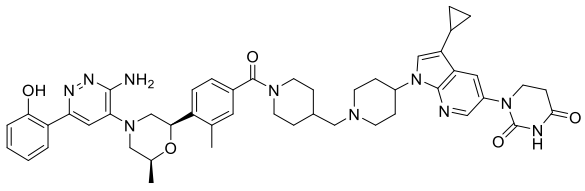
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (10,51 mg, 0,025 mmol) y el Intermedio 82e (10,59 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (5,09 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 - 2,06 (9H, m), 2,11 - 2,20 (2H, m), 2,20 - 2,31 (2H, m), 2,36 - 2,45 (7H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 2,75 (5H, br t), 2,89 - 3,12 (4H, m), 3,50 - 3,66 (3H, m), 3,76 (2H, t), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,28 - 4,40 (1H, m), 4,42 - 4,58 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,34 (1H, d), 6,45 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,28 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,52 - 7,60 (2H, m), 7,92 - 8,00 (1H, m), 10,33 (1H, s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,7.

EJEMPLO 136:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

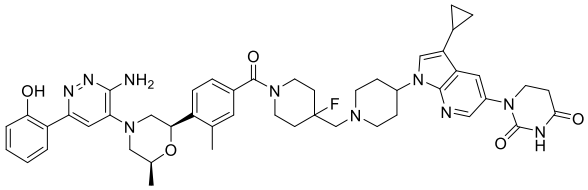


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 71c (39,6 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,43 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 - 0,70 (2H, m), 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,02 - 1,17 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,61 - 1,73 (1H, m),

1,79 - 1,96 (5H, m), 2,00 - 2,12 (4H, m), 2,17 - 2,30 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,69 - 2,83 (4H, m), 2,92 - 3,12 (3H, m), 3,51 - 3,67 (3H, m), 3,82 (2H, t), 4,12 - 4,19 (1H, m), 4,41 - 4,54 (1H, m), 4,55 - 4,64 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,26 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,93 - 7,97 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, br s), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,7.

EJEMPLO 137:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

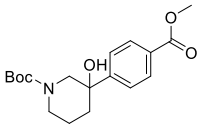


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (42,0 mg, 0,1 mmol) y el Intermedio 20g (92 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (53,8 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,82 - 0,89 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,81 (5H, br d), 1,89 - 2,00 (2H, m), 2,02 - 2,09 (2H, m), 2,35 (2H, br t), 2,42 (3H, s), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,70 - 2,82 (3H, m), 2,97 - 3,30 (4H, m), 3,44 - 3,65 (3H, m), 3,82 (2H, t), 4,13 - 4,20 (1H, m), 4,21 - 4,41 (1H, m), 4,60 (1H, br t), 5,04 (1H, br d), 6,45 (2H, br s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,21 - 7,30 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,52 - 7,61 (2H, m), 7,92 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 138

Intermedio 138a:

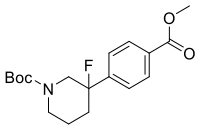
rac-terc-butilo 3-hidroxi-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Se añadió 1,3 M de solución del complejo cloruro de isopropilmagnésico-cloruro de litio en THF (20,4 ml, 26,50 mmol) a una solución de 4-yodobenzoato de metilo (6,40 g, 24,42 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a – 40 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió lentamente una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,4 g, 22,08 mmol) en THF (40 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se calentó a t.a., se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 90 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,36 g, 68 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 1,57 - 1,67 (1H, m), 1,85 - 2,00 (3H, m), 2,37 - 2,58 (1H, m), 2,80 - 2,93 (1H, m), 3,09 - 3,26 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,94 - 4,04 (1H, m), 4,08 - 4,16 (1H, m), 7,60 (2H, d), 8,04 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 336,1.

Intermedio 138b:

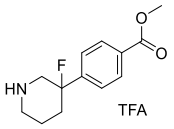
rac-terc-butilo 3-fluoro-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Se añadió lentamente DAST (2,19 ml, 16,59 mmol) a la solución del Intermedio 138a (3,71 g, 11,06 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78 °C después de agitar durante 30 min. La mezcla se calentó a t.a., y después de agitar durante 30 min adicionales, la mezcla se inactivó cuidadosamente con una solución de $NaHCO_3$ saturado acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,21 g, 32 %) como un sólido líquido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, br s), 1,61 - 1,71 (1H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,09 - 2,20 (1H, m), 2,75 - 2,93 (1H, m), 2,95 - 3,26 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,08 - 4,41 (2H, m), 7,49 (2H, d), 8,06 (2H, br d); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -162,04 (1F, br s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 360,1.

Intermedio 138c:

rac-metil 4-(3-fluoropiperidin-3-il)benzoato

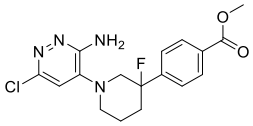


Una mezcla del Intermedio 138b (1,21 g, 3,58 mmol) y TFA (1,93 ml, 25,08 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a t.a. durante 45 min. Después se concentró a

presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (1,26 g, 100 %) como un aceite amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 238,2.

Intermedio 138d:

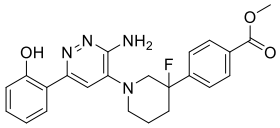
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoato



Una mezcla de Intermedio 138c (1,26 g, 3,58 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,821 g, 3,94 mmol) y DIPEA (3,13 ml, 17,91 mmol) en DMA (6 ml) se agitó a 120 °C durante 14,5 h después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano) y el lavado con EtOH enfriado con hielo dieron el compuesto del título (0,650 g, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,66 - 1,81 (1H, m), 2,02 - 2,30 (3H, m), 2,88 - 2,98 (1H, m), 3,32 - 3,39 (1H, m), 3,52 - 3,64 (2H, m), 3,87 (3H, s), 5,95 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,66 (2H, d), 8,01 (2H, d); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,32 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 365,1.

Intermedio 138e:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoato



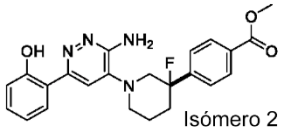
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 138d (0,611 g, 1,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,415 g, 59 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,71 - 1,82 (1H, m), 2,03 - 2,13 (1H, m), 2,13 - 2,30 (2H, m), 2,89 - 2,99 (1H, m), 3,34 - 3,46 (1H, m), 3,59 - 3,71 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,10 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,68 (2H, d), 7,91 (1H, d), 8,02 (2H, d), 14,20 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,22 (1F, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 423,2.

Intermedio 138f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoato de metilo

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

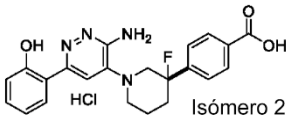
El Intermedio 138e (0,415 g, 0,98 mmol) se purificó usando las condiciones SFC detalladas a continuación: Columna: Chiralpak IJ, 21 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: 25 % de 1:1 MeOH:MeCN con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 70 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título Isómero 1 (200 mg) e isómero 2 (205 mg) que eluyeron segundos de la columna como un sólido blanquecino.

Intermedio 138g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoico

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



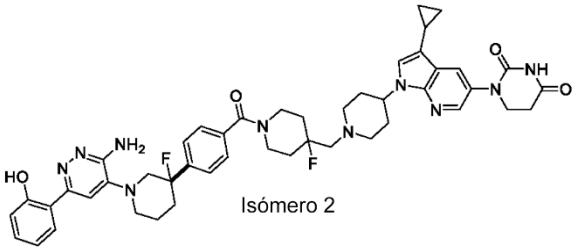
Isómero 2

Una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (0,411 g, 9,80 mmol) e Intermedio 138f (0,207 g, 0,49 mmol) en agua (2,0 ml), MeOH (2,0 ml) y THF (2,0 ml) se agitó a 60 °C durante 24 h después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió en agua (2 ml) y se acidificó con 2 M de HCl acuoso. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en la forma de una sal de clorhidrato (0,150 g, 69 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,71 - 1,83 (1H, m), 2,04 - 2,13 (1H, m), 2,15 - 2,39 (2H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 3,52 - 3,68 (1H, m), 3,74 - 3,99 (2H, m), 6,46 - 6,91 (2H, m), 6,92 - 7,02 (2H, m), 7,28 - 7,38 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,68 - 7,77 (1H, m), 8,01 (2H, d) (-OH y -CO_2H no observados); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -156,97 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 409,2.

EJEMPLO 138:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

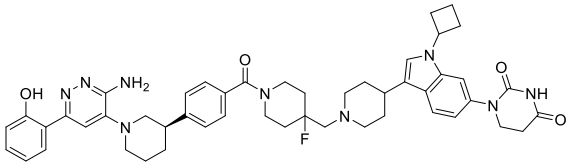
((*configuración absoluta aún no confirmada))



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 138g (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (30 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19 mg, 55 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,68 (2H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,62 - 2,14 (11H, m), 2,15 - 2,28 (2H, m), 2,30 - 2,39 (2H, m), 2,55 - 2,66 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,90 - 2,98 (1H, m), 2,99 - 3,06 (2H, m), 3,09 - 3,18 (1H, m), 3,23 - 3,30 (1H, m), 3,34 - 3,42 (2H, m), 3,61 - 3,70 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,19 - 4,34 (1H, m), 4,52 - 4,63 (1H, m), 6,10 (2H, s), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,56 - 7,62 (3H, m), 7,91 - 7,95 (2H, m), 8,15 (1H, s), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,93 (1F, s), -156,43 (1F, s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 859,5.

EJEMPLO 139:

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

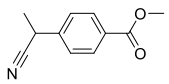


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 1f (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 74g (37 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (5-35 % de MeCN en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (11 mg, 33 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 2,00 (14H, m), 2,20 - 2,32 (2H, m), 2,36 - 2,45 (4H, m), 2,53 - 2,61 (2H, m), 2,67 - 2,75 (4H, m), 2,76 - 2,83 (1H, m), 2,94 - 3,02 (2H, m), 3,09 - 3,16 (2H, m), 3,40 - 3,58 (4H, m), 3,77 (2H, t), 4,11 - 4,35 (1H, m), 4,87 (1H, quin), 6,27 (2H, s), 6,82 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, d), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,34 - 7,39 (4H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,92 (1H, d), 10,26 (1H, s), 14,22 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,42 (1F, s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 854,6.

EJEMPLO 140

Intermedio 140a:

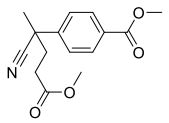
rac-metil 4-(1-cianoetil)benzoato



Se añadió 1 M de KHMDS en THF (31,4 ml, 31,4 mmol) a una solución de 4-(cianometil)benzoato de metilo (5,00 g, 28,54 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 35 minutos se añadió yodometano (1,96 ml, 31,4 mmol) y la mezcla se calentó a t.a. Después de agitar durante 3,75 h, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con hexanos (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,420 g, 45 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,69 (3H, d), 3,95 (3H, s), 3,96 - 4,01 (1H, m), 7,47 (2H, d), 8,09 (2H, d).

Intermedio 140b:

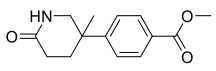
rac-metil 4-(2-ciano-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)benzoato



Se añadió 40 % p/p de hidróxido de benciltrimetilamonioen MeOH (1,15 ml, 2,54 mmol) a una mezcla de acrilato de metilo (2,30 ml, 25,4 mmol) e Intermedio 140a (2,40 g, 12,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) después la mezcla se calentó a 90 °C. Después de agitar durante 5 h, la mezcla se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,98 g, 85 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,79 (3H, s), 2,17 - 2,26 (1H, m), 2,27 - 2,42 (2H, m), 2,47 - 2,57 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,55 (2H, d), 8,09 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 276,1.

Intermedio 140c:

rac-metil 4-(3-metil-6-oxopiperidin-3-il)benzoato

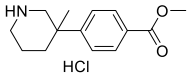


Una mezcla de Intermedio 140b (2,98 g, 10,8 mmol) y óxido de platino(IV) (0,247 g, 1,09 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 24 h. Después se purgó la mezcla con N_2 y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con DCM (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,69 g, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (3H, s), 2,01 - 2,10 (1H, m), 2,13 - 2,23 (1H, m), 2,25 - 2,32 (1H, m), 2,40 - 2,48 (1H, m), 3,39 - 3,49 (1H, m), 3,74 - 3,82 (1H, m), 3,94 (3H, s), 6,30 (1H, br s), 7,46 (2H, d), 8,05 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 248,1.

Intermedio 140d:

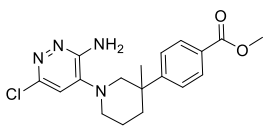
rac-metil 4-(3-metilpiperidin-3-il)benzoato



Se añadió 1 M de solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (20,50 ml, 20,50 mmol) a una solución del Intermedio 140c (1,69 g, 6,83 mmol) en THF (20 ml) a t.a. después la mezcla se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 17,5 h, la mezcla se enfrió a t.a., se inactivó con MeOH (5 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadió 4 M de HCl en 1,4-dioxano (12 ml, 48,0 mmol) al residuo. Después de agitar durante 15 min., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter de dietilo (50 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de una sal de clorhidrato (1,90 g, 103 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 234,1.

Intermedio 140e:

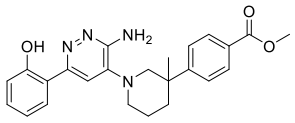
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoato



Una mezcla de Intermedio 140d (1,90 g, 7,04 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1,44 g, 6,91 mmol) y DIPEA (3,69 ml, 21,13 mmol) en DMA (15 ml) se agitó a 120 °C durante 24 h y después se enfrió a t.a. Se añadió agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,920 g, 36 %) como una espuma color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,35 (3H, s), 1,59 - 1,68 (1H, m), 1,79 - 1,87 (1H, m), 1,88 - 1,99 (2H, m), 2,67 - 2,76 (1H, m), 3,12 - 3,25 (3H, m), 3,85 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 361,2.

Intermedio 140f:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 140e (0,920 g, 2,55 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,580 g, 59 %) como una espuma color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 (3H, s), 1,60 - 1,71 (1H, m), 1,78 - 1,87 (1H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,77 - 2,86 (1H, m), 3,13 - 3,22 (1H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,83 (3H, s), 6,06 (2H, s), 6,82 - 6,94 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,57 - 7,66 (3H, m), 7,88 - 7,98 (3H, m), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 419,3.

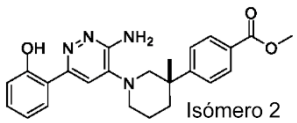
Intermedio 140g:

634

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



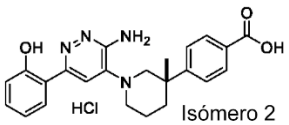
El Intermedio 140f (0,577 g, 1,37 mmol) se disolvió en 1:1 DCM:MeOH (40 ml) y se purificó usando las condiciones SFC detalladas a continuación: Columna: Unichiral AS-5H, 21 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: 40 % de IPA con 0,25 % de dietilamina en $scCO_2$; tasa de flujo: 70 ml/min para proporcionar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (0,250 g, 43 % de rendimiento, > 99 % ee) como un sólido blanquecino.

Intermedio 140h:

Ácido *(R*)*-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoico

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



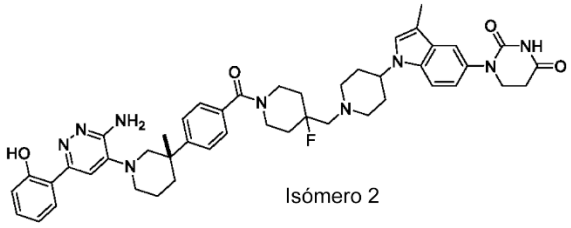
Una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (0,501 g, 11,95 mmol) e Intermedio 140g (0,250 g, 0,60 mmol) en agua (2,5 ml) y MeOH (2,0 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se

resuspendió en agua (2 ml) y se acidificó con 2 M de HCl acuoso. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en la forma de una sal de clorhidrato (0,204 g, 77 %) como un sólido de color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 (3H, s), 1,69 - 1,78 (1H, m), 1,81 - 1,89 (1H, m), 1,96 - 2,11 (2H, m), 2,99 - 3,15 (1H, m), 3,57 - 3,68 (1H, m), 6,83 - 7,17 (4H, m), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,44 - 7,59 (4H, m), 7,87 (2H, d) (-OH, -CO_2H y -CH_2- no observados); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 405,3.

EJEMPLO 140:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

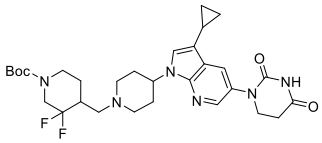
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 140h (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (34 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10 mg, 33 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (3H, s), 1,63 - 2,07 (13H, m), 2,23 (3H, s), 2,36 - 2,45 (2H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,77 - 2,85 (1H, m), 2,99 - 3,05 (2H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,25 - 3,30 (2H, m), 3,40 - 3,51 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,19 - 4,32 (2H, m), 6,12 (2H, br s), 6,86 - 6,92

(2H, m), 7,05 (1H, br d), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,36 - 7,41 (3H, m), 7,47 (1H, d), 7,55 (2H, br d), 7,60 (1H, s), 7,96 (1H, br d), 10,24 (1H, s), 14,21 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,91 (1F, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 828,5.

EJEMPLO 141

Intermedio 141a:

rac-terc-butilo 4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

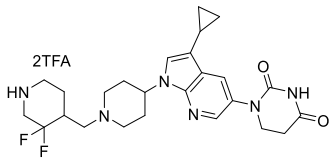


Se añadió periodinano de Dess-Martin (304 mg, 0,72 mmol) a una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,48 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. El material crudo se usó para la siguiente etapa. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (48,0 mg, 0,23 mmol) a una solución agitada del Intermedio 7e (40 mg, 0,11 mmol), e intermedio de aldehído (42,3 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de DCM (2,0 ml) e isopropanol (0,5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó entre DCM (10 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (42,0 mg, 63 %) como una goma naranja. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 587,4.

Intermedio 141b:

rac-1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo a 1i a partir del Intermedio 141a (50 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (45,0 mg, 74 %) como una goma. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 487,3.

EJEMPLO 141:

1-(1-(1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

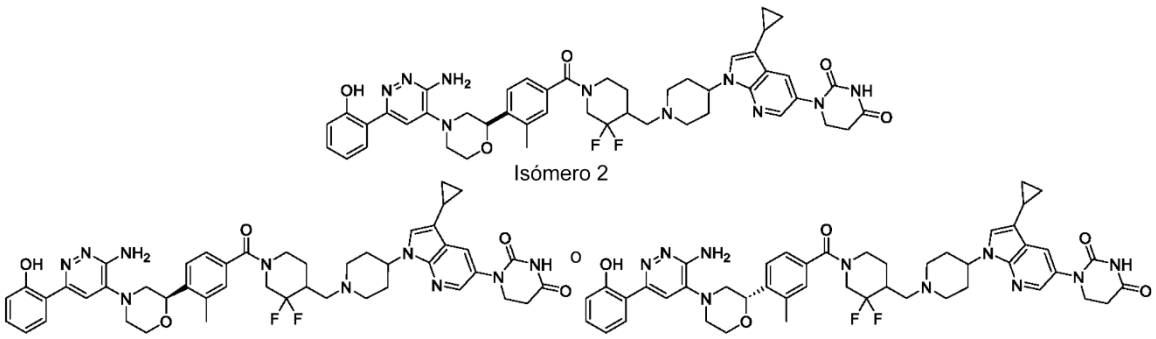
((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-(1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

638

1-(1-(1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

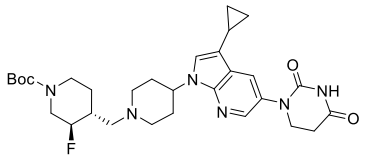


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y la mezcla Intermedio 141b (34,6 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (10,00 mg, 31 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,85 (2H, br d), 1,36 - 1,50 (1H, m), 1,86 (2H, br s), 1,92 (1H, br s), 2,01 (4H, br s), 2,30 (1H, br s), 2,42 (4H, s), 2,56 - 2,67 (1H, m), 2,77 (2H, t), 2,85 (2H, br d), 2,94 (1H, br d), 3,05 (1H, br s), 3,12 - 3,32 (3H, m), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,50 - 3,59 (2H, m), 3,58 - 3,72 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,10 (2H, br d), 4,62 (1H, br s), 4,98 (1H, br d), 6,46 (2H, br s), 6,88 (2H, t), 7,21 - 7,30 (3H, m), 7,40 - 7,50 (1H, m), 7,58 (2H, t), 7,94 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,41 (1H, s), 13,91 - 14,61 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 875,5.

EJEMPLO 142

Intermedio 142a:

(3*R*,4*R*)-4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

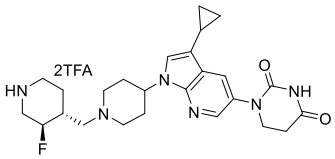


Se añadió periodinano de Dess-Martin (327 mg, 0,77 mmol) a una solución agitada de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,51 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3,0 ml) y agua (3,0 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se usó para la siguiente etapa. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60,0 mg, 0,28 mmol) a una solución agitada del Intermedio 7e (50 mg, 0,14 mmol) y (3R,4R) -3-fluoro-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (49,1 mg, 0,21 mmol) en DCM (2,0 ml) e isopropanol (0,5 ml) mezcla. La solución resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua (3,0 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (35,0 mg, 43 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 569,6.

Intermedio 142b:

1-(3-ciclopropil-1-(1-(((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

640



Preparado con un método análogo a 1i a partir del Intermedio 142a (35 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (35,0 mg, 70 %) como una goma. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 469,4.

EJEMPLO 142:

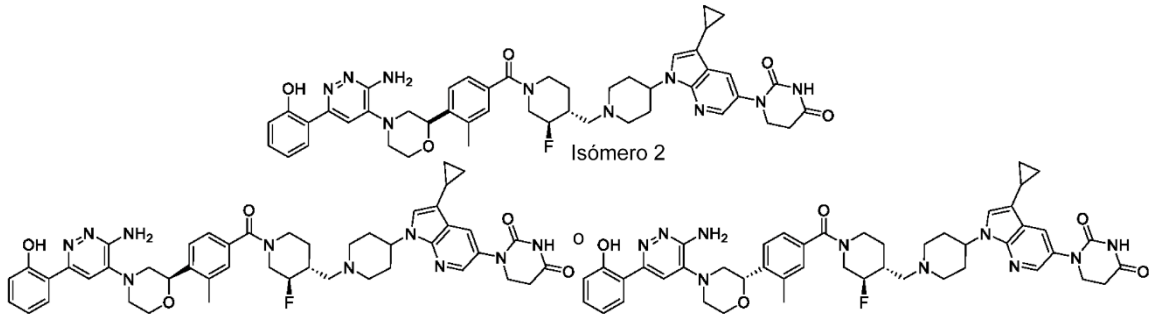
1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((3*R*,4*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

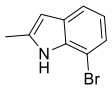


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y la mezcla Intermedio 142b (34,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN/agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (12,00 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,88 (2H, br d), 1,29 - 1,52 (1H, m), 1,94 (7H, br s), 2,42 (4H, s), 2,77 (2H, br t), 2,82 - 2,94 (2H, m), 3,01 - 3,31 (5H, m), 3,42 (2H, br s), 3,55 (3H, br s), 3,65 - 3,76 (1H, m), 3,82 (2H, br t), 4,10 (2H, br d), 4,46 - 4,64 (1H, m), 4,68 - 4,91 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,45 (2H, br s), 6,89 (2H, t), 7,25 (3H, br s), 7,32 - 7,49 (1H, m), 7,54 - 7,65 (2H, m), 7,90 - 8,00 (2H, m), 8,20 (1H, br s), 10,39 (1H, s), 13,94 - 14,65 (1H, m)); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 857,5.

EJEMPLO 143

Intermedio 143a:

7-bromo-2-metil-1*H*-indol

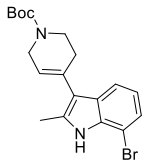


Se añadió 1-bromo-2-nitrobenceno (5 g, 24,75 mmol) al bromuro de prop-1-en-2-ilmagnesio (3,60 g, 24,75 mmol) en THF (1 ml) bajo nitrógeno a –50 °C. La mezcla resultante

se agitó a –50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (75 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 3 a 80 % de MeCN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (2,150 g, 41 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,39 (3H, d), 6,15 – 6,29 (1H, m), 6,75 – 6,96 (1H, m), 7,06 – 7,23 (1H, m), 7,39 (1H, d), 11,05 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 209,3.

Intermedio 143b:

4-(7-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

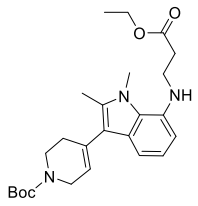


El Intermedio 143a (1,5 g, 7,14 mmol) se añadió a 1-yodopirrolidina-2,5-diona (1,606 g, 7,14 mmol) en MeCN (15 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El producto crudo anterior se añadió al ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-*terc*-butoxicarbonil-4-borónico, éster de pinacol (2,208 g, 7,14 mmol), fosfato de potasio (4,55 g, 21,42 mmol) y pd(dppf)Cl2 (5,83 g, 7,14 mmol) en tolueno (15 ml) y agua (1,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturada (100 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,100 g, 39 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 391,5.

643

Intermedio 143c:

4-(7-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

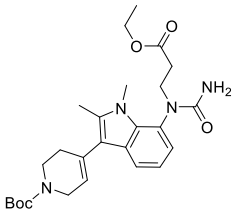


Se añadió el Intermedio 143b (500 mg, 1,28 mmol) a hidruro de sodio (30,7 mg, 1,28 mmol) y yodometano (181 mg, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) enfriado a 0 °C durante un período de 30 min bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El producto crudo anterior se añadió a 3-aminopropanoato de etilo (239 mg, 2,04 mmol), carbonato de cesio (1249 mg, 3,83 mmol), GPhos Pd G6 (121 mg, 0,13 mmol) y GPhos (68,6 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl sat. ac. (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (130 mg, 23 %) como un aceite marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,5.

Intermedio 143d:

4-(7-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)ureido)-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

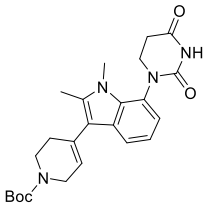
644



Preparado con un método análogo a 3c a partir del Intermedio 143c (230 mg, 0,52 mmol). Después del trabajo y eliminación del solvente para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 91 %) como un aceite marrón. *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 485,2.

Intermedio 143e:

4-(7-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

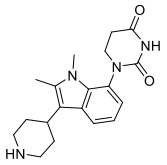


Preparado con un método análogo a 3d a partir del Intermedio 143d (230 mg, 0,47 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 3 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (120 mg, 58 %) como un aceite amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 439,2.

Intermedio 143f:

1-(1,2-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

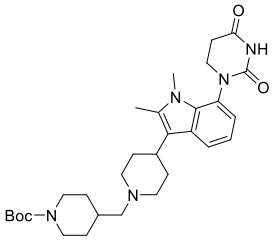
645



Preparado con un método análogo a 6e a partir del Intermedio 143e (120 mg, 0,27 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 40 %, acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (61,0 mg, 50 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 341,3.

Intermedio 143g:

4-((4-(7-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

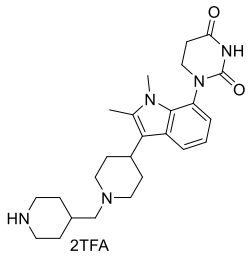


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (49,6 mg, 0,23 mmol) a una solución agitada de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (37,4 mg, 0,18 mmol), e Intermedio 143f (60 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de DCM (2,0 ml) e isopropanol (0,5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó entre DCM (10 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de

elución: 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (48,0 mg, 76 %) como una goma naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 538,4.

Intermedio 143h:

1-(1,2-dimetil-3-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo a 1i a partir del Intermedio 143g (40 mg, 0,07 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (40,0 mg, 81 %) como una goma naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 438,3.

EJEMPLO 143:

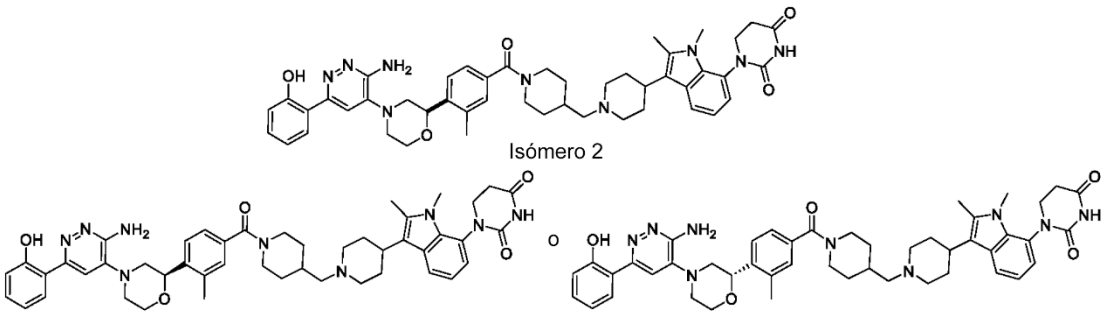
(*R**)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

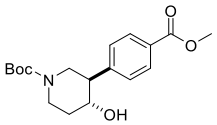


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 143h (34,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (12,00 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,07 - 1,22 (2H, m), 1,59 - 1,77 (3H, m), 1,84 - 1,98 (2H, m), 2,14 - 2,26 (3H, m), 2,34 (4H, s), 2,42 (3H, s), 2,76 (1H, s), 2,80 - 2,92 (5H, m), 3,04 - 3,16 (3H, m), 3,36 - 3,44 (2H, m), 3,54 (2H, br t), 3,62 - 3,71 (5H, m), 3,89 (1H, ddd), 4,10 (2H, br d), 4,39 - 4,61 (1H, m), 4,98 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,97 (2H, d), 7,19 - 7,29 (3H, m), 7,53 - 7,63 (3H, m), 7,95 (1H, d), 10,44 (1H, s), 13,86 - 14,50 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =826,6.

EJEMPLO 144

Intermedio 144a:

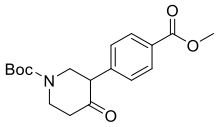
rac-terc-butilo (3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



Se añadió lentamente 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (18,5 ml, 18,5 mmol) a una solución del Intermedio 109a (5,34 g, 16,82 mmol) en THF (45 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a t.a. y se agitó a esta temperatura durante 14 h antes de enfriarse a 0 °C. Se añadió 1 M de solución de NaOH ac. (3,36 ml, 3,36 mmol) y después de agitar durante 10 minutos 35 % p/p de H_2O_2 en agua (3,44 ml, 33,65 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 1,5 h, después se inactivó con solución de $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (5 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en hexanos) dio el título (1,73 g, 31 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (9H, s), 1,57 - 1,65 (2H, m), 2,07 - 2,11 (1H, m), 2,64 - 2,74 (1H, m), 2,75 - 2,96 (2H, m), 3,88 - 3,98 (4H, m), 4,11 - 4,32 (2H, m), 7,37 (2H, d), 8,05 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 358,1.

Intermedio 144b:

rac-terc-butilo 3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato

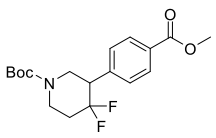


Se añadió periodinano de Dess-Martin (2,40 g, 5,65 mmol) a una solución del Intermedio 144a (1,73 g, 5,14 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, después la mezcla se calentó

a t.a. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. (10 ml) y $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (5 ml), después se diluyó con DCM (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,50 g, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,53 (9H, s), 2,52 - 2,68 (2H, m), 3,47 - 3,68 (2H, m), 3,73 - 3,82 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,18 - 4,25 (1H, m), 4,25 - 4,42 (1H, m), 7,29 (2H, br d), 8,04 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 356,1.

Intermedio 144c:

rac-terc-butilo 4,4-difluoro-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato

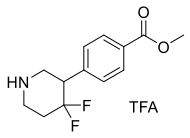


Se añadió lentamente DAST (1,19 ml, 8,99 mmol) a la solución del Intermedio 144b (1,50 g, 4,51 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C y después la mezcla se calentó a t.a. Después de agitar 2 h minutos, la mezcla se inactivó cuidadosamente con una solución de $NaHCO_3$ saturado acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml), después la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,893 g, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 1,90 - 2,08 (1H, m), 2,12 - 2,18 (1H, m), 3,05 -

3,21 (2H, m), 3,22 - 3,42 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,09 - 4,41 (2H, m), 7,40 (2H, d), 8,03 (2H, br d); ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ -114,55 - -113,06 (1F, m), -95,69 (1F, br d); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 300,1.

Intermedio 144d:

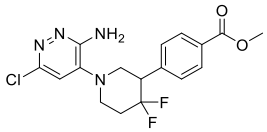
rac-metil 4-(4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoato



Una mezcla del Intermedio 144c (0,890 g, 2,50 mmol) y TFA (0,960 ml, 12,5 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a t.a. durante 80 minutos, después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en la forma de una sal de trifluoroacetato (0,924 g, 100 %) como un aceite amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 256,8.

Intermedio 144e:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoato

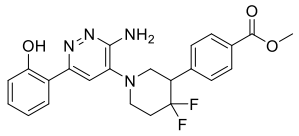


Una mezcla de Intermedio 144d (0,924 g, 2,50 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,548 g, 2,63 mmol) y DIPEA (2,19 ml, 12,5 mmol) en DMA (4 ml) se agitó a 120 °C durante 15,5 h y después se enfrió a t.a. Se añadió agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se suspendió en EtOH (5 ml) y la mezcla resultante se enfrió a -20 °C durante 1 h. El sólido se recolectó

mediante filtración, se lavó con EtOH frío y se secó para dar el compuesto del título (0,457 g, 48 %) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,21 - 2,31 (1H, m), 2,36 - 2,49 (1H, m), 2,91 - 3,00 (1H, m), 3,21 - 3,29 (1H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,74 - 3,84 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,33 (2H, s), 7,11 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,96 (2H, d); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -111,56 (1F, br d), -95,28 (1F, br d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 383,2.

Intermedio 144f:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoato

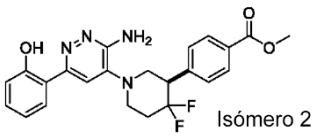


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 144e (0,457 g, 1,19 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,330 g, 63 %) como una espuma color tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,23 - 2,32 (1H, m), 2,51 - 2,59 (1H, m), 3,01 - 3,11 (1H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,53 - 3,65 (2H, m), 3,75 - 3,89 (4H, m), 6,46 (2H, s), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,69 (1H, s), 7,92 - 7,99 (3H, m), 14,13 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -111,43 (1F, br d), -95,22 (1F, br d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 441,3.

Intermedio 144g:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

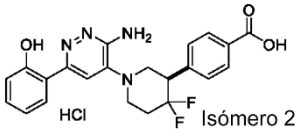


El Intermedio 144f (0,330 g, 0,75 mmol) se disolvió se purificó usando las condiciones SFC detalladas a continuación: Columna: Chiralpak IJ, 30 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: 15 % de 1:1 MeOH:MeCN en $scCO_2$; tasa de flujo: 70 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó en segundo lugar de la columna (0,124 g, 37 % de rendimiento, 90 % ee) como un sólido blanquecino.

Intermedio 144h:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



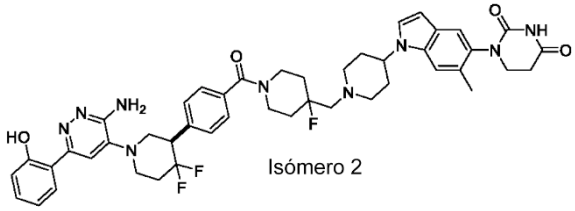
Una mezcla de hidrato de hidróxido de litio (0,236 g, 5,63 mmol) e Intermedio 144g (0,124 g, 0,28 mmol) en agua (1,0 ml) y MeOH (1,5 ml) se agitó a 50 °C durante 1,75 h después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió en agua (2 ml) y se acidificó con 2 M de HCl acuoso. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en la forma de una sal de clorhidrato (0,092 g, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,25 - 2,36 (1H, m), 3,06 - 3,20 (1H, m), 3,41 - 3,51 (2H, m), 3,68 - 3,89 (3H, m), 6,87 - 7,18 (4H, m), 7,29 - 7,40 (1H,

m), 7,53 (2H, d), 7,70 (1H, s), 7,74 - 7,83 (1H, m), 7,96 (2H, d), (-OH y -CO_2H no observados); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -111,68 (1F, br d), -95,23 (1F, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 427,3.

EJEMPLO 144:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

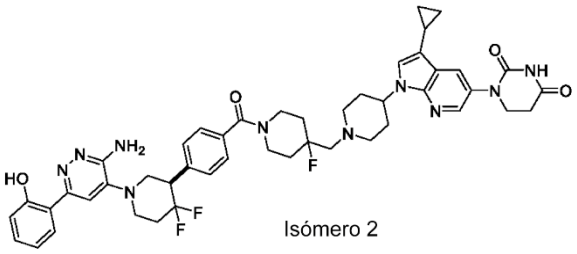


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 144h (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 24b (24 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13 mg, 54 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 1,81 (2H, m), 1,83 - 2,06 (6H, m), 2,24 - 2,34 (4H, m), 2,38 - 2,46 (2H, m), 2,59 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,80 (2H, m), 3,00 - 3,10 (3H, m), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,37 - 3,43 (3H, m), 3,52 - 3,68 (4H, m), 3,72 - 3,84 (2H, m), 4,18 - 4,37 (2H, m), 6,40 (1H, d), 6,48 (2H, s), 6,88 - 6,93 (2H, m), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,40 - 7,45 (4H, m), 7,46 - 7,51 (3H, m), 7,71 (1H, s), 7,95 - 8,02 (1H, m), 10,25 (1H, s), 14,16 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -158,00 (1F, br s), -111,55 (1F, br d), -95,24 (1F, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 850,5.

EJEMPLO 145:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



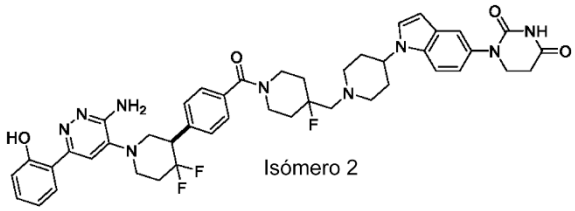
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 144h (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 20g (28 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21 mg, 62 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,69 (2H, m), 0,79 - 0,87 (2H, m), 1,62 - 2,11 (9H, m), 2,23 - 2,39 (3H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,99 - 3,16 (4H, m), 3,36 - 3,51 (4H, m), 3,55 - 3,66 (2H, m), 3,70 - 3,83 (3H, m), 4,14 - 4,35 (1H, m), 4,53 - 4,63 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,39 - 7,44 (3H, m), 7,46 - 7,50 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,96 (1H, br d), 8,15 (1H, s), 10,36 (1H, s), 14,14 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,89 (1F, br s), -111,54 (1F, br d), -95,24 (1F, br d); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 877,5.

EJEMPLO 146:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



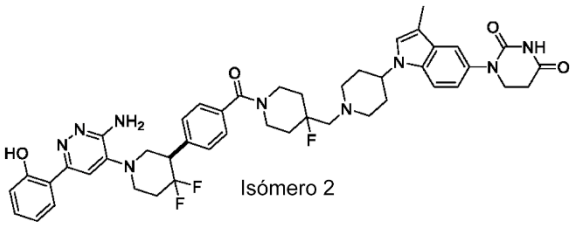
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 144h (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 29a (32 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18 mg, 55 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 1,80 (2H, m), 1,83 - 2,06 (6H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,38 - 2,46 (2H, m), 2,60 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,99 - 3,09 (3H, m), 3,11 - 3,19 (1H, m), 3,25 - 3,33 (1H, m), 3,37 - 3,43 (2H, m), 3,46 - 3,52 (1H, m), 3,57 - 3,68 (2H, m), 3,72 - 3,84 (3H, m), 4,19 - 4,40 (2H, m), 6,46 (1H, d), 6,48 (2H, s), 6,87 - 6,94 (2H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,41 - 7,58 (7H, m), 7,71 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 10,25 (1H, s), 14,15 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,99 (1F, br s), -111,54 (1F, br d), -95,24 (1F, br d); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 836,5.

EJEMPLO 147:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



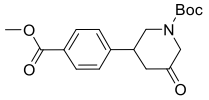
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 144h (18 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (37 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (22 mg, 67 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 2,02 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,24 - 2,32 (1H, m), 2,34 - 2,42 (2H, m), 2,51 - 2,66 (3H, m), 2,71 (2H, t), 2,95 - 3,15 (4H, m), 3,24 - 3,30 (1H, m), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,45 - 3,53 (1H, m), 3,54 - 3,66 (2H, m), 3,70 - 3,82 (3H, m), 4,16 - 4,38 (2H, m), 6,49 (2H, s), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,01 - 7,05 (1H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,40 - 7,49 (5H, m), 7,70 (1H, s), 7,97 (1H, d), 10,25 (1H, s), 14,16 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -158,07 (1F, br s), -111,60 (1F, br d), -95,25 (1F, br d); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 850,5.

EJEMPLO 148

Intermedio 148a:

rac-terc-butilo 3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-oxopiperidina-1-carboxilato

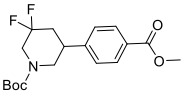


Al Intermedio 61c (900 mg, 2,68 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (1366 mg, 3,22 mmol) en porciones. La reacción se agitó a t.a. durante

1 h. La reacción se inactivó con la adición de Na_2CO_3 sat. ac. y $Na_2S_2O_3$ sat. ac. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 15 a 50 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (612 mg, 68 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,34 - 1,51 (9H, m), 2,60 - 2,74 (1H, m), 2,74 - 2,82 (1H, m), 3,29 - 3,59 (2H, m), 3,68 - 3,89 (3H, m), 3,90 - 4,25 (3H, m), 7,32 (2H, br d), 8,00 (2H, d); *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 332,1.

Intermedio 148b:

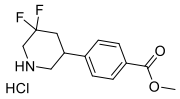
rac-terc-butilo 3,3-difluoro-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



El Intermedio 148a (0,49 g, 1,47 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió DAST (0,388 ml, 2,94 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de y $NaHCO_3$ ac. sat. La fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (410 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,33 - 1,49 (9H, m), 1,98 - 2,17 (1H, m), 2,35 - 2,56 (1H, m), 2,62 - 2,92 (1H, m), 2,92 - 3,17 (2H, m), 3,82 - 3,94 (3H, m), 4,11 - 4,65 (2H, m), 7,23 - 7,48 (2H, m), 7,74 - 8,29 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–t\text{Bu}+2H]^+$ = 300,1.

Intermedio 148c:

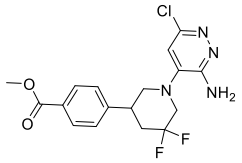
rac-metil 4-(5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoato



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (4 ml) al Intermedio 148b (460 mg, 1,29 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino en la forma de sal de HCl. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 256,1.

Intermedio 148d:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoato

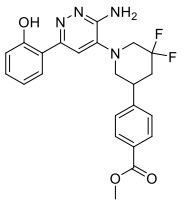


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 148c (376 mg, 1,29 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 30 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 10 % de metanol en EtOAc) dio el compuesto del título (181 mg, 37 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,11 - 2,26 (1H, m), 2,52 - 2,62 (1H, m), 2,82 - 2,98 (2H, m), 3,31 - 3,42 (1H, m), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,89 - 3,92 (3H, m), 3,92 - 3,99 (1H, m), 4,85 (2H, br s), 6,81 (1H, s), 7,36 (2H, d), 8,03 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 383,1.

Intermedio 148e:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoato

659

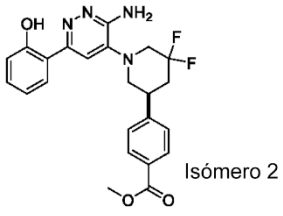


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 148d (181 mg, 0,47 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 40 % de EtOAc en hexanos, después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (150 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,15 - 2,29 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,90 - 3,11 (m, 2H), 3,41 (br t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,62 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (br t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,18 (br s, 2H), 6,82 - 6,96 (m, 1H), 6,98 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,59 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), OH (no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 441,2.

Intermedio 148f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



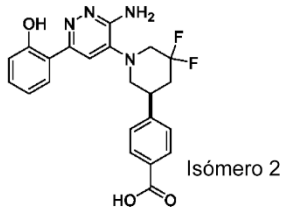
El Intermedio 148e (130 mg, 0,34 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Columna: IJ 4,6X150 mm 5 µm, 40 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$, Tasa de flujo:

70 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C) para dar el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (45 mg, 69 % de rendimiento, > 99 % ee) como un sólido marrón claro.

Intermedio 148g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



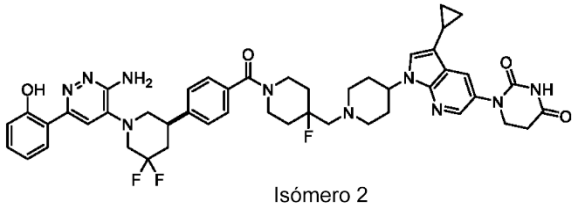
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 148f (45 mg, 0,10 mmol). La filtración dio el compuesto del título (41,0 mg, 87 %) como un sólido blanco en la forma de sal de HCl. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 427,2

EJEMPLO 148:

(*R**)-1-(1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



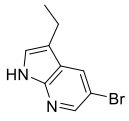
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 148g (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 20g (28 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 53 %) como un sólido blanco. 1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,67 (2H, m), 0,77 - 0,91 (2H, m), 1,67 - 1,78 (2H, m), 1,79 - 1,86 (2H, m), 1,87 - 1,97 (2H, m), 2,00 - 2,10 (2H, m), 2,29 - 2,36 (2H, m), 2,36 - 2,44 (2H, m), 2,55 - 2,65 (2H, m), 2,71 - 2,77 (2H, m), 2,78 - 2,84 (1H, m), 2,98 - 3,06 (2H, m), 3,05 - 3,18 (2H, m), 3,37 - 3,50 (4H, m), 3,56 - 3,65 (1H, m), 3,66 - 3,74 (1H, m), 3,78 - 3,84 (2H, m), 4,15 - 4,34 (1H, m), 4,52 - 4,62 (1H, m), 6,25 - 6,37 (2H, m), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,17 - 7,28 (1H, m), 7,36 - 7,47 (3H, m), 7,47 - 7,53 (2H, m), 7,61 - 7,67 (1H, m), 7,91 - 7,96 (1H, m), 7,96 - 8,01 (1H, m), 8,11 - 8,18 (1H, m), 10,36 - 10,43 (1H, m), 14,00 - 14,22 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 877,0.

EJEMPLO 149

Intermedio 149a:

5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

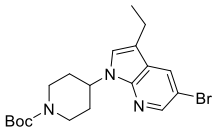


Se añadió trietilsilano (11,67 g, 100 mmol) a una solución de 1-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etan-1-ona (2,00 g, 8,37 mmol) en TFA (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La residuo se diluyó con DCM (200 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 150 ml) y salmuera

(150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,40 g, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19-1,28 (3H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 7,31 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,23 (1H, d), 11,55 (1H, s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 225,0.

Intermedio 149b:

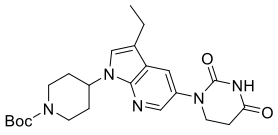
4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 g, 12,4 mmol) a 2-(tributil-λ^5-fosfanelideno)acetonitrilo (3,00 g, 12,4 mmol) e Intermedio 149a (1,40 g, 6,22 mmol) en *m*-xileno (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,90 g, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18-1,28 (3H, m), 1,43 (9H, d), 1,83-1,99 (4H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,81 (2H, s), 4,12 (2H, s), 4,75-4,84 (1H, m), 7,56 (1H, d), 8,18-8,21 (1H, m), 8,27 (1H, d); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 408,1.

Intermedio 149c:

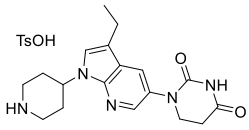
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 8b a partir del Intermedio 149b (0,90 g, 2,20 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,60 g, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,23-1,28 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,83-1,98 (4H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,74-2,80 (2H, m), 2,96 (2H, m), 3,78-3,84 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,78-4,91 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,2.

Intermedio 149d:

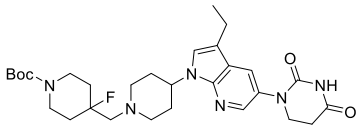
1-(3-etil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6e a partir del Intermedio 149c (600 mg, 1,36 mmol). La mezcla resultante se filtró. Los sólidos se secaron *in vacuo* para dar el compuesto del título (400 mg, 57 %) como un sólido blanco y una sal de ácido *p*-toluenosulfónico. *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 342,2.

Intermedio 149e:

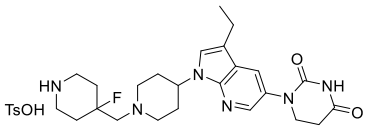
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6g a partir del Intermedio 6f (770 mg, 2,11 mmol) y el Intermedio 149d (400 mg, 1,17 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (400 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 – 1,30 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,54 – 1,66 (2H, m), 1,83 (4H, d), 2,01 – 2,07 (1H, m), 2,10 (1H, d), 2,32 – 2,39 (2H, m), 2,59 (2H, d), 2,66 – 2,72 (2H, m), 2,74 – 2,79 (2H, m), 3,04 (4H, d), 3,74 (2H, d), 3,79 – 2,83 (2H, m), 4,55 – 4,64 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 557,3.

Intermedio 149f:

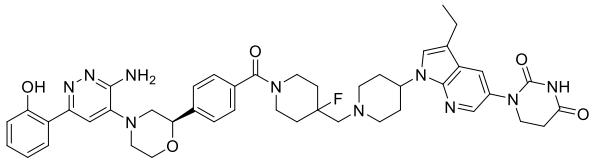
1-(3-etil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6e usando el Intermedio 149e (400 mg, 0,72 mmol) para dar el compuesto del título (320 mg, 70 %) como un sólido blanco y una sal de ácido p-toluenosulfónico. *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 457,1.

EJEMPLO 149:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 149f (47 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 16 a 36 % de MeCN en agua con 0,08 % de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,3 mg, 13 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 – 1,32 (3H, m), 1,60 – 2,00 (6H, m), 2,01 – 2,15 (2H, m), 2,28 – 2,41 (2H, m), 2,60 (1H, s), 2,62 – 2,70 (3H, m), 2,73 – 2,84 (3H, m), 2,86 – 2,98 (1H, m), 3,05 (2H, d), 3,08 – 3,23 (2H, m), 3,49 (2H, d), 3,53 – 3,62 (1H, m), 3,75 – 3,90 (2H, m), 4,01 – 4,12 (2H, m), 4,13 – 4,39 (1H, m), 4,55 – 4,70 (1H, m), 4,72 – 4,95 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,70 – 6,98 (2H, m), 7,13 – 7,32 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,46 – 7,68 (4H, m), 7,80 – 8,02 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), O*H* no observado; *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 831,6.

EJEMPLO 150:

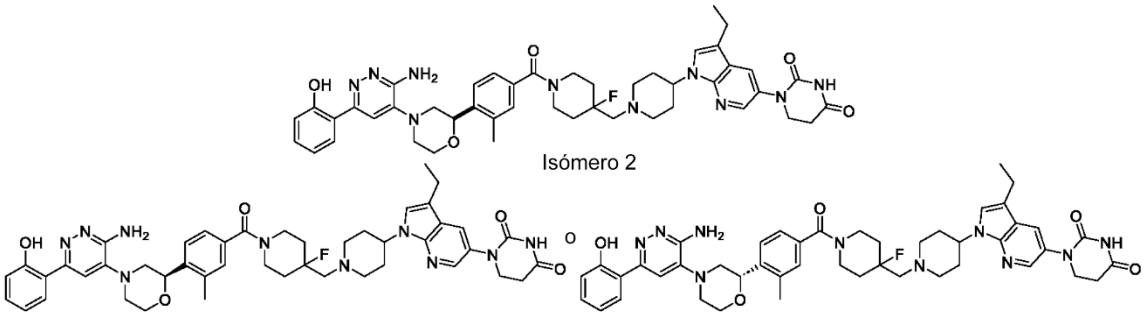
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



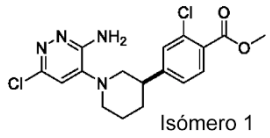
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (50 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 149f (77 mg, 0,12 mmol) en DMF (4 ml). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 40 a 68 % de MeCN en agua con 0,08 % de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (42,2 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, t), 1,59 – 1,85 (2H, m), 1,86 – 1,91 (2H, m), 1,98 (1H, s), 2,02 – 2,17 (2H, m), 2,27 – 2,39 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,54 – 2,58 (1H, m), 2,60 (1H, s), 2,62 – 2,73 (3H, m), 2,74 –2,81 (2H, m), 2,82 – 2,95 (2H, m), 3,05 (2H, d), 3,10 – 3,30 (2H, m), 3,45 – 3,61 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,05 – 4,20 (2H, m), 4,30 (1H, s), 4,49 – 4,75 (1H, m), 4,89 – 5,12 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,72 – 7,02 (2H, m), 7,09 – 7,39 (3H,

m), 7,41 – 7,55 (1H, m), 7,56 – 7,65 (2H, m), 7,75 – 8,05 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,9; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 845,4.

EJEMPLO 151

Intermedio 151a:

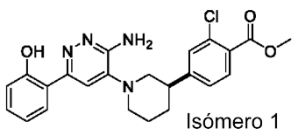
(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoato de metilo (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))



El Intermedio 45d (3,00 g, 7,87 mmol) se disolvió en MeOH-DCM (16:1). La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB 3*25 cm, 5 µm; fase móvil: 50 % [IPA:MeCN 1:1] en CO_2; tasa de flujo: 90 ml/min; BPR: 100 bar; Temperatura de columna: 35 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó primero de la columna (900 mg, 30 %, 100 % ee) como un sólido blanco. *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 381,2.

Intermedio 151b:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoato de metilo (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))



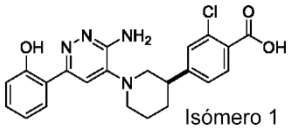
Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (64 mg, 0,08 mmol) a una mezcla de K_2CO_3 (181 mg, 1,31 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (87 mg, 0,63 mmol) e Intermedio 151a (200 mg, 0,52 mmol) en THF–H_2O (10:1, 1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (150 mg, 65 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 (1H, d), 1,85–2,04 (3H, m), 2,66–2,84 (2H, m), 3,19 (1H, s), 3,54 (2H, d), 3,86 (3H, s), 6,32 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,24 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,54–7,63 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,94 (1H, d), 14,26 (1H, s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ =438,8.

Intermedio 151c:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoico

(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

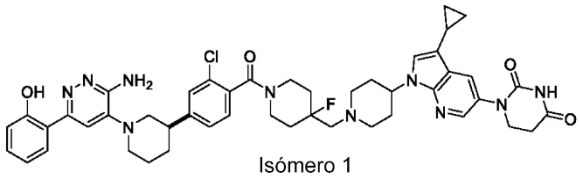
Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f a partir del Intermedio 151b (80 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (70 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,6–1,72 (1H, m), 1,84–2,05 (3H, m), 2,65–2,89 (2H, m), 3,15 (1H, d), 3,54 (2H, d), 6,32 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,24 (1H, t), 7,39–7,45 (1H, m), 7,53–7,58 (2H,

m), 7,78 (1H, d), 7,89–7,97 (1H, m), 13,65 (1H, s), no se observó un protón intercambiable; *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ =424,90.

EJEMPLO 151:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



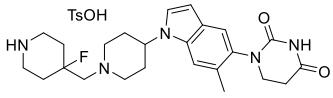
Isómero 1

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 usando el Intermedio 151c (100 mg, 0,24 mmol), Intermedio 20g (110 mg, 0,24 mmol) y PyBOP (122 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a t.a. durante 1 hora, la mezcla se vertió en Na_2CO_3 sat. ac. (25 ml) y se extrajo con DCM–IPA (3:1, 3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (49 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62–0,7 (2H, m), 0,81–0,9 (2H, m), 1,70 (3H, d), 1,81 (3H, d), 1,88–1,97 (3H, m), 1,97–2,09 (5H, m), 2,37 (2H, d), 2,62 (2H, d), 2,7–2,87 (3H, m), 3,03 (2H, s), 3,12–3,26 (4H, m), 3,55 (2H, d), 3,82 (2H, t), 4,31 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,32 (2H, s), 6,84–6,92 (2H, m), 7,18–7,47 (4H, m), 7,52–7,59 (2H, m), 7,91–7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,27 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -158,102, -158,471; *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 875,3.

EJEMPLO 152

Intermedio 152a:

1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6e usando el Intermedio 24a (220 mg, 0,41 mmol) para dar el compuesto del título (200 mg, 80 %) como un sólido rojo en la forma de una sal de ácido *p*-toluenosulfónico. *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 442,2.

EJEMPLO 152:

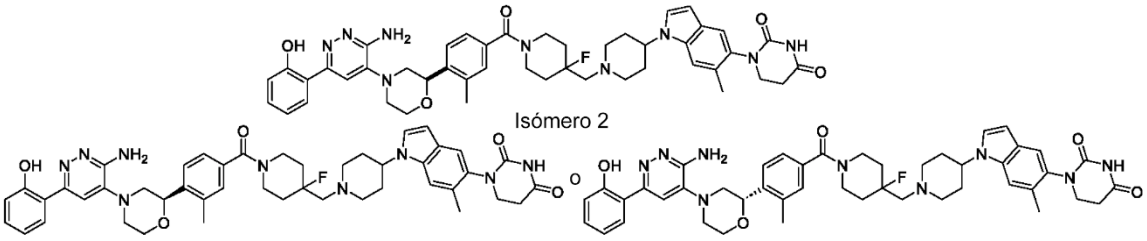
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



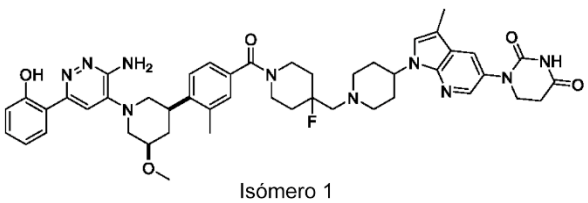
Isómero 2

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 152a (60 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 55j (33 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 11 a 28 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (25,0 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,72 (2H, d), 1,91 (3H, s), 1,99 (3H, t), 2,28 (3H, s), 2,41 (5H, s), 2,61 (1H, s), 2,67 (1H, s), 2,70 – 2,78 (2H, m), 2,81 – 2,92 (2H, m), 3,05 (3H, d), 3,50 – 3,58 (4H, m), 3,70 – 3,82 (2H, m), 4,09 (2H, d), 4,31 (2H, s), 4,98 (1H, d), 6,40 (1H, d), 6,45 (2H, s), 6,84 – 6,91 (2H, m), 7,21 – 7,30 (3H, m), 7,42 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,54 – 7,60 (2H, m), 7,94 – 7,99 (1H, m), 10,27 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -158,0; *m*/*z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 830,4.

EJEMPLO 153:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



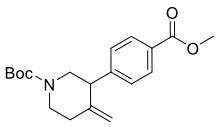
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (15,6 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 93e (17,7 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16,1 mg, 52 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 (1H, d), 1,53 (1H, q), 1,64 - 1,77 (2H, m), 1,83 (2H, br d), 1,88 - 1,98 (1H, m), 2,04 (2H, td), 2,20 - 2,28 (4H, m), 2,35 (2H, br t), 2,40 (3H, s), 2,51 - 2,57 (1H, m), 2,58 - 2,66 (2H, m), 2,71 - 2,82 (3H, m), 3,03 (2H, br d), 3,09 - 3,18 (1H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,32-3,34 (1H, m), 3,34 - 3,38 (3H, m), 3,44 (1H, br d), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,73 - 3,86 (4H, m), 4,15 - 4,30 (1H, m), 4,55 - 4,62 (1H, m), 6,32 (2H, br s), 6,83 - 6,90 (2H, m), 7,19 - 7,26 (3H, m), 7,38 - 7,44 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, br d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 154

Intermedio 154a:

3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metilenepiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

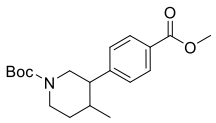


Una solución de $MePPH_3$ Br (2,049 g, 5,74 mmol) en THF (9,18 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con KO*t*-Bu (0,644 g, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se cargó con el Intermedio 144b (1,53 g, 4,59 mmol) en THF (2,30 ml) y después se calentó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con sat. NH_4Cl sat.

y agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,13 g, 74 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 (9H, br s), 2,14 - 2,36 (2H, m), 3,33 (1H, s), 3,54 (2H, br s), 3,61 - 3,81 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,24 - 4,53 (1H, m), 4,81 - 5,00 (1H, m), 7,43 (2H, d), 7,79 - 8,04 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 232,1.

Intermedio 154b:

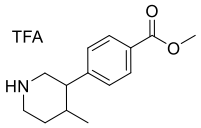
3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución del Intermedio 154a (1,03 g, 3,11 mmol) y Pd/C (10 % p/p) (0,331 g, 0,31 mmol) en EtOAc (31,1 ml) se cargó con H_2 y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite (lavado con EtOAc) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,03 g, 100 %) como una mezcla de isómeros, que después se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 234,1.

Intermedio 154c:

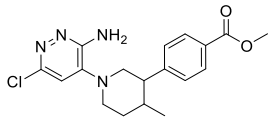
3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metilpiperidina



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 154b (1,05 g, 3,15 mmol) para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como una mezcla de isómeros, que después se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 234,1.

Intermedio 154d:

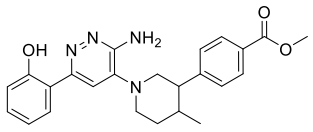
4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 154c (1,04 g, 2,73 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (570 mg, 2,73 mmol). La trituración con dietil éter dio el compuesto del título (987 mg, 99 %) como una mezcla de isómeros, que después se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 361,4.

Intermedio 154e:

4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 154d (1,14 g, 2,74 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de

EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (788 mg, 69 %) como una mezcla de isómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 2,13 (5H, m), 2,23 - 2,34 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,54 - 2,70 (3H, m), 2,74 (4H, s), 2,90 (3H, s), 3,00 - 3,10 (2H, m), 3,43 - 3,57 (3H, m), 3,64 - 3,71 (1H, m), 3,77 (2H, s), 3,90 - 4,02 (1H, m), 4,18 - 4,44 (2H, m), 6,44 - 6,48 (1H, m), 6,49 - 6,58 (2H, m), 6,88 - 6,95 (2H, m), 7,04 - 7,12 (1H, m), 7,23 - 7,28 (2H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,96 (2H, s), 10,21 - 10,30 (1H, m), 13,42 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 419,5.

Intermedios 154f y 154g:

4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo

((*configuraciones absolutas aún no confirmada))

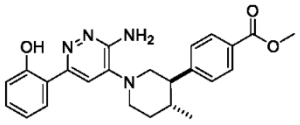
y

Intermedio: 154 h y 154i:

4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo

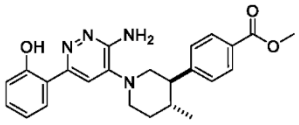
((*configuraciones absolutas aún no confirmada))

Isómeros *trans*



Isómero 1

Intermedio 154f

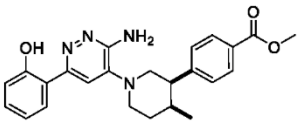


Isómero 2

Intermedio 154g

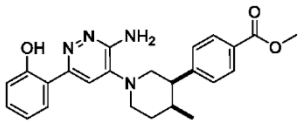
Isómeros *Cis*

676



Isómero 1

Intermedio 154h



Isómero 2

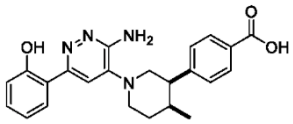
Intermedio 154i

El Intermedio 154e (788 mg, 1,18 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: OJ-H 30 x 250 mm, 5 mm; fase móvil: 10 a 60 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 2,5 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar los compuestos del título Intermedio 154f (156 mg, 20 % de rendimiento, 99 % ee), Intermedio 154g (131 mg, 17 % de rendimiento, 99 % ee), Intermedio 154h (107 mg, 13 % de rendimiento, 99 % ee) y el Intermedio 154i (109 mg, 14 % rendimiento, 99 % ee) que eluyeron en este orden de la columna como sólidos blanquecinos. Isómeros *trans:* Intermedios 154f y 154g: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,68 - 0,78 (3H, m), 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 2,78 - 2,84 (2H, m), 2,85 - 2,90 (1H, m), 3,39 - 3,49 (1H, m), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,24 - 6,32 (2H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,45 - 7,51 (2H, m), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,88 - 7,92 (1H, m), 7,93 - 7,98 (2H, m), 13,81 - 14,46 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,5. Isómeros *cis*: Intermedio 154h y 154i: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 - 0,78 (3H, m), 1,71 - 1,82 (1H, m), 2,08 - 2,19 (1H, m), 2,22 - 2,31 (1H, m), 3,11 - 3,20 (2H, m), 3,35 - 3,44 (3H, m), 3,81 - 3,90 (3H, m), 6,14 - 6,26 (2H, m), 6,82 - 6,96 (2H, m), 7,21 - 7,29 (1H, m), 7,47 - 7,54 (2H, m), 7,66 - 7,71 (1H, m), 7,89 - 7,95 (2H, m), 7,96 - 8,00 (1H, m), 13,99 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,5.

Intermedio 154j:

Ácido 4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



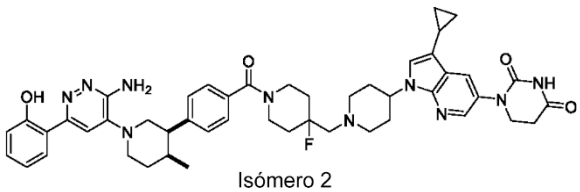
Isómero 2

Preparado de una manera análoga al Intermedio 26j a partir del Intermedio 154i (50,0 mg, 0,12 mmol). Para dar el compuesto del título (48 mg, 100 %) como un sólido blanco, el cual se llevó adelante sin más. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,72 (3H, d), 1,71 - 1,80 (1H, m), 2,07 - 2,16 (1H, m), 2,21 - 2,30 (1H, m), 2,53 - 2,58 (2H, m), 3,17 - 3,26 (2H, m), 3,38 - 3,54 (4H, m), 6,93 (1H, br t), 6,97 - 7,03 (1H, m), 7,25 - 7,35 (1H, m), 7,43 (2H, d), 7,58 - 7,67 (1H, m), 7,70 - 7,83 (1H, m), 7,88 (2H, d), 12,84 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 405,4.

EJEMPLO 154:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



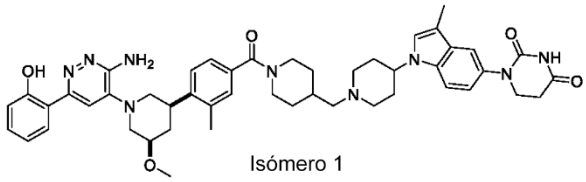
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 154j (20 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22,39 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,8 mg, 76 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,66 (2H, m), 0,75 (3H, d), 0,80 – 0,86 (2H, m), 1,60 – 1,70 (1H, m), 1,73 – 1,83 (4H, m), 1,90 (2H, ddd), 1,96 – 2,15 (4H, m), 2,19 – 2,26 (1H, m), 2,33 (2H, t), 2,51 – 2,56 (1H, m), 2,57 – 2,65 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,02 (2H, br d), 3,10 – 3,17 (2H, m), 3,25 – 3,31 (1H, m), 3,34 – 3,41 (3H, m), 3,43 – 3,56 (1H, m), 3,80 (2H, t), 4,18 – 4,35 (1H, m), 4,53- 4,62 (1H, m), 6,23 (2H, br s), 6,85- 6,93 (2H, m), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,34 – 7,38 (2H, m), 7,39 – 7,47 (3H, m), 7,67 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,96- 8,00 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,29 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 855,5.

EJEMPLO 155:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

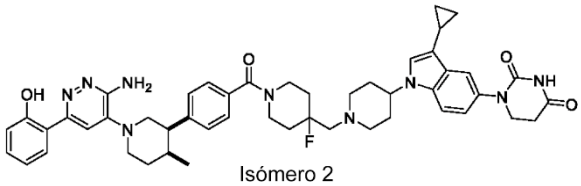
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (16,3 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 113b (28,7 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante

RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,6 mg, 36 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,14 (2H, m), 1,19 - 1,29 (1H, m), 1,48 - 1,58 (1H, m), 1,62 - 1,75 (1H, m), 1,75 - 1,85 (2H, m), 1,86 - 1,96 (4H, m), 2,06 - 2,17 (2H, m), 2,20 - 2,29 (6H, m), 2,40 (3H, s), 2,51 - 2,54 (1H, m), 2,69 - 2,80 (4H, m), 2,94 - 3,04 (2H, m), 3,31 - 3,34 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 - 3,47 (1H, m), 3,53 - 3,67 (1H, m), 3,73 - 3,79 (3H, m), 3,80 - 3,86 (1H, m), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,37 - 4,52 (1H, m), 6,31 (2H, br s), 6,84 -6,90 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 7,16 - 7,25 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,44 - 7,47 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,79 - 8,03 (1H, m), 10,23 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 840,6.

EJEMPLO 156:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 154j (23,7 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 6h (20,0 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,3 mg, 54 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^1H

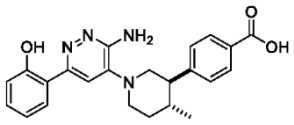
NMR (DMSO-*d*6): δ 0,55 - 0,61 (2H, m), 0,75 (3H, br d), 0,78 - 0,84 (2H, m), 1,64 - 1,78 (3H, m), 1,79 - 2,00 (8H, m), 2,05 - 2,14 (1H, m), 2,18 - 2,27 (1H, m), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,55 - 2,63 (2H, m), 2,72 (2H, br t), 2,97 - 3,04 (2H, m), 3,08 - 3,19 (3H, m), 3,34 - 3,40 (3H, m), 3,43 - 3,55 (1H, m), 3,76 (2H, t), 4,18 - 4,30 (2H, m), 6,23 (2H, br s), 6,85 - 6,93 (2H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,21 - 7,28 (2H, m), 7,34 - 7,46 (5H, m), 7,47 - 7,52 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,94 - 8,01 (1H, m), 10,25 (1H, br s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 854,5.

EJEMPLO 157

Intermedio 157a:

Ácido 4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



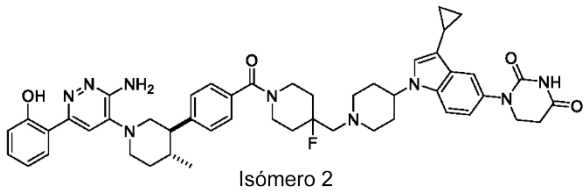
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 154g (100 mg, 0,24 mmol). Para dar el compuesto del título (98 mg, 100 %) como un sólido blanco, que se llevó adelante sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,71 (3H, d), 1,55 - 1,67 (1H, m), 1,84 - 1,90 (1H, m), 1,93 - 2,01 (1H, m), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,78 (1H, td), 2,90 - 3,06 (2H, m), 3,37 - 3,48 (2H, m), 3,49 - 3,61 (1H, m), 3,65 - 3,79 (1H, m), 6,91 (1H, t), 7,03 - 7,09 (1H, m), 7,30 (1H, br t), 7,44 (2H, d), 7,48 - 7,56 (1H, m), 7,62 - 7,72 (1H, m), 7,90 (2H, d), 12,85 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 405,4.

EJEMPLO 157:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



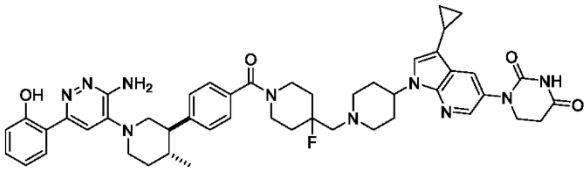
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 157a (23,7 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 6h (20,0 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (8,6 mg, 34 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,53 - 0,61 (2H, m), 0,75 (3H, br d), 0,78 - 0,84 (2H, m), 1,61 - 1,77 (3H, m), 1,80 - 1,99 (8H, m), 2,37 (2H, br t), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,69 - 2,85 (5H, m), 3,00 (2H, br d), 3,07 - 3,16 (1H, m), 3,37 - 3,60 (5H, m), 3,76 (2H, t), 4,16 - 4,29 (2H, m), 6,27 (2H, br s), 6,82- 6,89 (2H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,15 - 7,24 (2H, m), 7,32 - 7,41 (4H, m), 7,43 - 7,47 (1H, m), 7,47 - 7,53 (2H, m), 7,91 (1H, br d), 10,25 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 854,5.

EJEMPLO 158:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



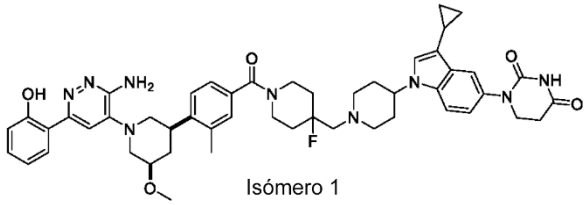
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 157a (20,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22,4 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (7,5 mg, 36 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,69 (2H, m), 0,75 (3H, d), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,65 - 1,84 (5H, m), 1,85 - 2,01 (5H, m), 2,02 - 2,11 (2H, m), 2,36 (2H, br t), 2,58 - 2,68 (2H, m), 2,74 - 2,89 (5H, m), 3,04 (2H, br d), 3,09 - 3,23 (1H, m), 3,40 - 3,62 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,26 (1H, br s), 4,54 - 4,66 (1H, m), 6,27 (2H, br s), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,35-7,40 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, br s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 855,5.

EJEMPLO 159:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



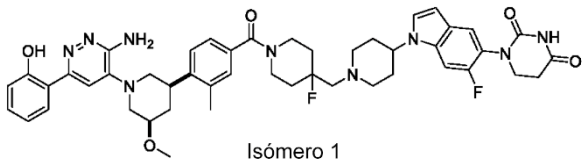
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (27,9 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 6h (44,5 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (41 mg, 72 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,54 - 0,63 (2H, m), 0,78 - 0,86 (2H, m), 1,44 - 1,57 (1H, m), 1,62 - 1,77 (2H, m), 1,78 - 1,89 (4H, m), 1,90 - 2,03 (3H, m), 2,19 - 2,30 (1H, m), 2,33 - 2,42 (5H, m), 2,41 - 2,47 (1H, m), 2,51 - 2,55 (1H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,72 (2H, t), 2,78 (1H, t), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,06 - 3,15 (1H, m), 3,30 (1H, br s), 3,37 (3H, s), 3,40 - 3,55 (2H, m), 3,70 - 3,79 (3H, m), 3,81 - 3,86 (1H, m), 4,24 (2H, br t), 6,34 (2H, br s), 6,78 - 6,92 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 7,18 - 7,26 (4H, m), 7,39 - 7,50 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,25 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 884,7.

EJEMPLO 160:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

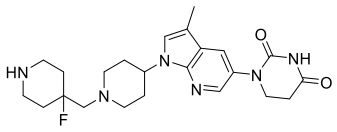
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (22,2 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 5g (46 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del

título (21,5 mg, 48 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 - 1,58 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 2,02 (6H, m), 2,22 - 2,30 (1H, m), 2,34 - 2,43 (5H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,72 (2H, br t), 2,75 - 2,81 (1H, m), 3,02 (2H, br d), 3,07 - 3,16 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,26 - 3,31 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 - 3,47 (1H, m), 3,47 - 3,57 (1H, m), 3,69 (2H, br t), 3,73 - 3,79 (1H, m), 3,81 - 3,87 (1H, m), 4,15 - 4,35 (2H, m), 6,34 (2H, br s), 6,47 (1H, d), 6,46 - 6,46 (1H, m), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,25 (3H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,51 - 7,60 (4H, m), 7,73 - 8,08 (1H, m), 10,40 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 862,6.

EJEMPLO 161

Intermedio 161a:

1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

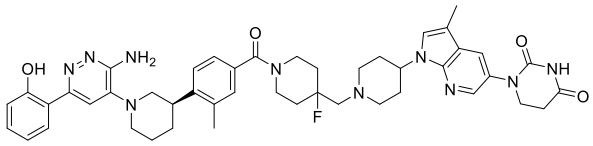


Se añadió TFA (4,0 ml) a una solución del Intermedio 93d (1,42 g, 2,61 mmol) en DCM (12,1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó con DCM (3x) y se secó *in vacuo*. Se añadieron DCM (90 ml), IPA (30 ml), K_2CO_3 sat. ac. (50 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 sat. ac. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,01 g, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,55 - 1,70 (2H, m), 1,73 - 1,88 (4H, m), 2,04 (2H, qd), 2,24 (3H, s), 2,33 (2H, br t), 2,51 - 2,58 (2H, m), 2,68 - 2,85 (6H, m), 3,02

(2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,58 (1H, tt), 7,48 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s), un protón unido a heteroátomo no observado; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,4.

EJEMPLO 161:

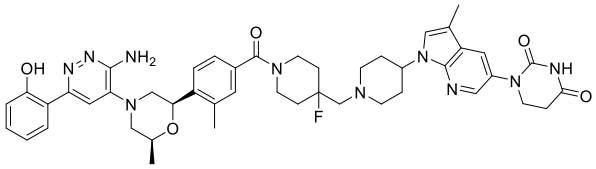
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (22 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 12g (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,8 mg, 61 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,54 - 2,16 (13H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 - 2,44 (5H, m), 2,55 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,79 (3H, m), 2,86 (1H, br t), 2,99 - 3,31 (5H, m), 3,37 - 3,70 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 - 4,46 (1H, m), 4,53 - 4,66 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,20 - 7,28 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 829,6.

EJEMPLO 162:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

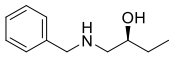


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 132e (20 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,4 mg, 42 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 1,62 - 2,11 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, br t), 2,40 (3H, s), 2,50 - 2,65 (3H, m), 2,69 - 2,78 (3H, m), 2,93 - 3,27 (4H, m), 3,37 - 3,62 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,08 - 4,18 (1H, m), 4,19 - 4,36 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 5,03 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,31 (3H, m), 7,48 (1H, s), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 163

Intermedio 163a:

(*S*)-1-(bencilamino)butan-2-ol

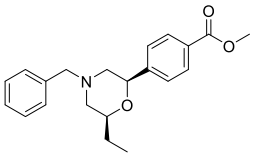


Se añadió bromuro de bencilo (1,06 ml, 8,94 mmol) a una suspensión de (*S*)-1-aminobutan-2-ol (2,39 g, 26,81 mmol) y K_2CO_3 (1,48 g, 10,7 mmol) en MeCN (26 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a

presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (1,19 g, 74 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,85 (3H, t), 1,26 - 1,36 (1H, m), 1,37 - 1,47 (1H, m), 2,46 - 2,51 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,81 - 3,91 (2H, m), 4,43 - 6,09 (2H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,32 - 7,45 (4H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 180,2.

Intermedio 163b:

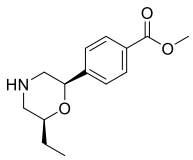
4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-etilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un procedimiento análogo al Intermedio 65a usando el Intermedio 163a (1,18 g, 6,60 mmol) y 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (1,54 g, 6,00 mmol) para dar el compuesto del título (1,50 g, 73 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,88 (3H, t), 1,40 - 1,58 (2H, m), 1,74 - 1,92 (2H, m), 2,78 (1H, br d), 2,87 (1H, br d), 3,46 - 3,61 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,62 (1H, br d), 7,18 - 7,37 (5H, m), 7,46 (2H, br d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 340,2.

Intermedio 163c:

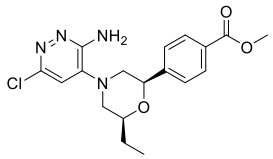
4-((2*R*,6*S*)-6-etilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b usando el Intermedio 163b (1,50 g, 4,42 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,2.

Intermedio 163d:

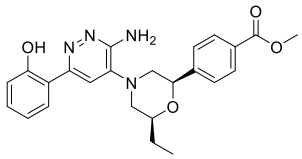
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 163c (1,11 g, 5,30 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y NH_4Cl sat. ac. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (934 mg, 56 %) como una cera marrón. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,98 (3H, t), 1,59 (2H, quin), 2,44 – 2,54 (2H, m), 3,36 – 3,42 (1H, m), 3,57 (1H, br d), 3,81 – 3,88 (4H, m), 4,91 – 5,01 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,98 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,3.

Intermedio 163e:

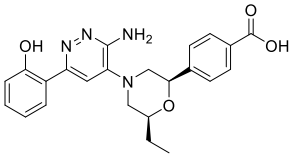
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 163d (859 mg, 2,28 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM–IPA (3:1, 20 ml) seguido de K_2CO_3–H_2O sat. ac. (3:1, 20 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 sat. ac. (20 ml) y NH_4Cl sat. ac. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (732 mg, 73 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,61 (2H, quin), 2,55 - 2,64 (2H, m), 3,47 (1H, br d), 3,60 (1H, br d), 3,85 (3H, s), 3,87 - 3,94 (1H, m), 4,93 - 5,08 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,82 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,92 (1H, dd), 7,98 (2H, d), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,3.

Intermedio 163f:

Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoico

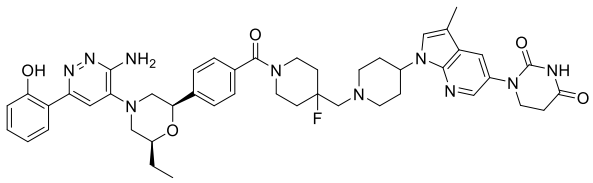


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f a partir del Intermedio 163e (726 mg, 1,67 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió con agua (10 ml) y se acidificó con 6 M de HCl. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (684 mg, 97 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,61 (2H, quin), 2,58 - 2,71 (2H, m), 3,52 (1H, br d), 3,64 (1H, br d), 3,86 - 3,94 (1H, m), 4,98 (1H, br d), 6,70 (2H, br s), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,25 (1H, br t), 7,51 - 7,61 (3H, m), 7,85 (1H, br d), 7,95 (2H, d), 11,64 - 15,08 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,2.

EJEMPLO 163:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

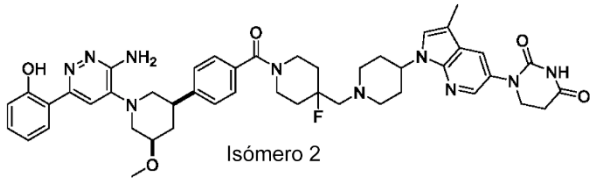


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,0 mg, 65 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,57 - 2,11 (10H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, br t), 2,52 - 2,61 (2H, m), 2,62 - 2,70 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,98 - 3,28 (4H, m), 3,50 (2H, br d), 3,59 (1H, br d), 3,79 (2H, t), 3,86 - 3,95 (1H, m), 4,26 (1H, br s), 4,59 (1H, tt), 4,89 - 4,99 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,43 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,50 - 7,59 (3H, m), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 164:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



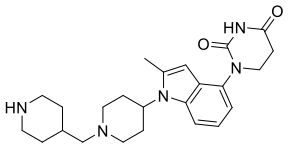
Isómero 2

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 61k (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,2 mg, 60 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,55 (1H, q), 1,63 - 1,98 (6H, m), 2,00 - 2,10 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,31 - 2,40 (3H, m), 2,45 - 2,52 (1H, m), 2,57 - 2,65 (2H, m), 2,70 - 2,78 (3H, m), 2,97 - 3,27 (5H, m), 3,37 (3H, s), 3,50 (2H, br d), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,79 (3H, br t), 4,25 (1H, br dd), 4,58 (1H, tt), 6,34 (2H, s), 6,80 - 6,92 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,36 - 7,41 (2H, m), 7,42 - 7,50 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 165

Intermedio 165a:

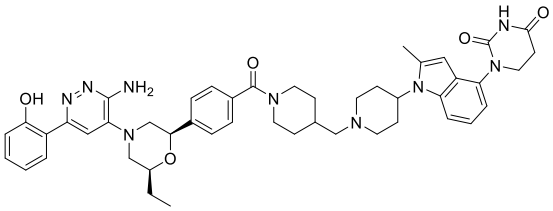
1-(2-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 161a usando el Intermedio 22c (1,84 g, 3,51 mmol) para dar el compuesto del título (1,28 g, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 - 1,04 (2H, m), 1,57 (1H, ddd), 1,66 (2H, br d), 1,74 (2H, br d), 2,08 (2H, br t), 2,16 (2H, br d), 2,34 - 2,47 (7H, m), 2,72 (2H, t), 2,91 (2H, br d), 2,97 (2H, br d), 3,72 (2H, t), 4,21 (1H, br t), 6,14 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,03 (1H, t), 7,44 (1H, d), 9,22 - 11,15 (1H, m), un protón unido a heteroátomo no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 424,5.

EJEMPLO 165:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



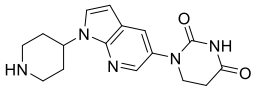
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 165a (19 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,4 mg, 51 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 (3H, t), 1,06 - 1,20 (2H, m), 1,63 (2H, quin), 1,68 - 1,96 (5H, m), 2,13

(2H, br t), 2,25 (2H, br s), 2,37 - 2,48 (5H, m), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,68 (1H, br t), 2,73 - 2,91 (3H, m), 2,96 - 3,15 (3H, m), 3,52 (1H, br d), 3,60 (2H, br d), 3,74 (2H, t), 3,88 - 3,98 (1H, m), 4,24 (1H, br t), 4,39 - 4,63 (1H, m), 4,91 - 5,00 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,48 (2H, s), 6,84 - 6,94 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,58 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 10,30 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,7.

EJEMPLO 166

Intermedio 166a:

1-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

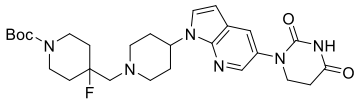


Se añadió TFA (3,2 ml) a una solución del Intermedio 96b (1,72 g, 4,16 mmol) en DCM (8,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 40 minutos. Se añadió más TFA (1,6 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 60 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó con PhMe (1x). Se añadieron DCM (100 ml), IPA (50 ml), K_2CO_3 sat. ac. (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 acuoso saturado (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM–IPA (3:1, 2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3 sat. ac. (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,78 - 1,97 (4H, m), 2,07 (1H, br s), 2,60 - 2,69 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,07 (2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,64 - 4,80 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,37 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 314,2.

Intermedio 166b:

694

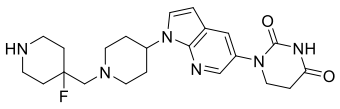
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6g usando el Intermedio 6f (1,86 g, 5,11 mmol) y el Intermedio 166a (0,80 g, 2,55 mmol), agitando a 85 °C durante 23 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 15 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,91 g, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 (9H, s), 1,52 - 1,69 (2H, m), 1,78 - 1,91 (4H, m), 2,02 - 2,14 (2H, m), 2,35 (2H, br t), 2,54 - 2,64 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,04 (4H, br d), 3,68 - 3,86 (4H, m), 4,64 (1H, tt), 6,49 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 529,5.

Intermedio 166c:

1-(1-(1-((4-Fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

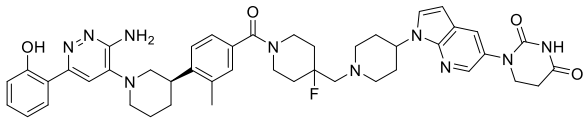


Se añadió TFA (2,6 ml) a una solución del Intermedio 166b (900 mg, 1,70 mmol) en DCM (7,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 45 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó con DCM (3x) y se secó *in vacuo*. Se añadieron DCM (90 ml), IPA (30 ml), K_2CO_3 sat. ac. (50 ml) y agua (20 ml) y las fases

se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 sat. ac. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (632 mg) como un sólido blanco y un aducto de 0,7 IPA. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,53 - 1,67 (2H, m), 1,68 - 1,78 (2H, m), 1,87 (3H, br d), 2,10 (2H, qd), 2,35 (2H, br t), 2,52 - 2,59 (2H, m), 2,61 - 2,81 (6H, m), 3,06 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,65 (1H, tt), 6,50 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 429,3.

EJEMPLO 166:

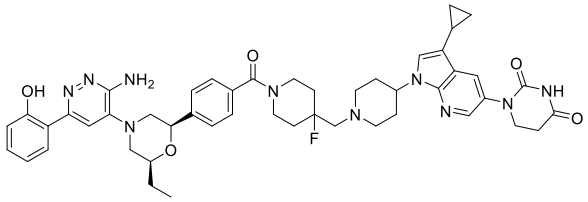
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 166c (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 12g (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,4 mg, 61 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,57 - 2,05 (10H, m), 2,06 - 2,18 (2H, m), 2,33 - 2,45 (5H, m), 2,57 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,79 (3H, m), 2,86 (1H, br t), 3,01 - 3,31 (5H, m), 3,42 - 3,65 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,04 - 4,47 (1H, m), 4,60 - 4,74 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,50 (1H, d), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,28 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,88 - 7,98 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,37 (1H, br s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 815,6.

EJEMPLO 167:

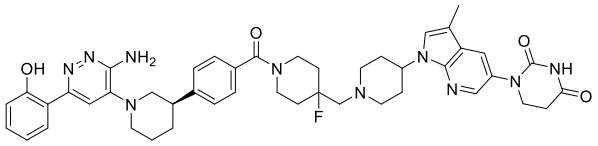
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 20g (24 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,1 mg, 64 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,68 (2H, m), 0,80 – 0,87 (2H, m), 1,00 (3H, t), 1,55 – 2,11 (11H, m), 2,34 (2H, br t), 2,52 – 2,71 (4H, m), 2,75 (2H, t), 2,95 – 3,28 (4H, m), 3,50 (2H, br d), 3,59 (1H, br d), 3,80 (2H, t), 3,86 – 3,97 (1H, m), 4,07 – 4,43 (1H, m), 4,58 (1H, tt), 4,93 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,80 – 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,40 – 7,47 (3H, m), 7,50 – 7,59 (3H, m), 7,90 – 7,98 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 168:

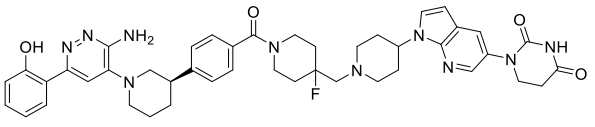
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (23 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,5 mg, 56 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,58 - 2,11 (12H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, br t), 2,55 - 2,66 (2H, m), 2,67 - 2,85 (4H, m), 2,95 - 3,29 (5H, m), 3,54 (3H, br d), 3,79 (2H, t), 4,06 - 4,38 (1H, m), 4,51 - 4,65 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,35 - 7,40 (2H, m), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 815,6.

EJEMPLO 169:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

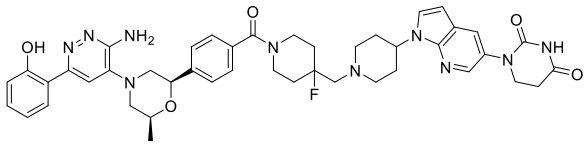


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 166c (22 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 1f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto

del título (16,9 mg, 45 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 2,03 (10H, m), 2,05 - 2,18 (2H, m), 2,38 (2H, br t), 2,57 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,84 (4H, m), 3,01 - 3,30 (5H, m), 3,55 (3H, br d), 3,81 (2H, t), 4,26 (1H, br d), 4,60 - 4,71 (1H, m), 6,29 (2H, s), 6,50 (1H, d), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,42 - 7,46 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,89 - 7,96 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, br s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 801,5.

EJEMPLO 170:

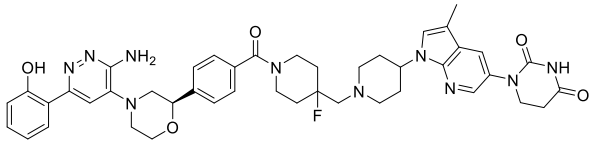
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 166c (19 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 65e (20 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,3 mg, 65 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,64 - 2,05 (6H, m), 2,05 - 2,17 (2H, m), 2,38 (2H, br t), 2,52 - 2,73 (4H, m), 2,76 (2H, t), 3,00 - 3,31 (4H, m), 3,51 (2H, br d), 3,59 (1H, br d), 3,81 (2H, t), 4,06 - 4,16 (1H, m), 4,17 - 4,39 (1H, m), 4,61 - 4,71 (1H, m), 4,95 (1H, br d), 6,37 - 6,56 (3H, m), 6,82 - 6,96 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,44 (2H, d), 7,49 - 7,61 (3H, m), 7,73 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 817,5.

EJEMPLO 171:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (23 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 16i (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,3 mg, 56 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,66 – 2,12 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,37 (2H, br t), 2,58 – 2,70 (2H, m), 2,74 – 2,84 (3H, m), 2,89 (1H, td), 2,98 – 3,30 (4H, m), 3,40 – 3,65 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,01 – 4,15 (2H, m), 4,19 – 4,38 (1H, m), 4,60 (1H, tt), 4,83 – 4,95 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,83 – 6,94 (2H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,49 (1H, s), 7,52 – 7,60 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 817,6.

EJEMPLO 172:

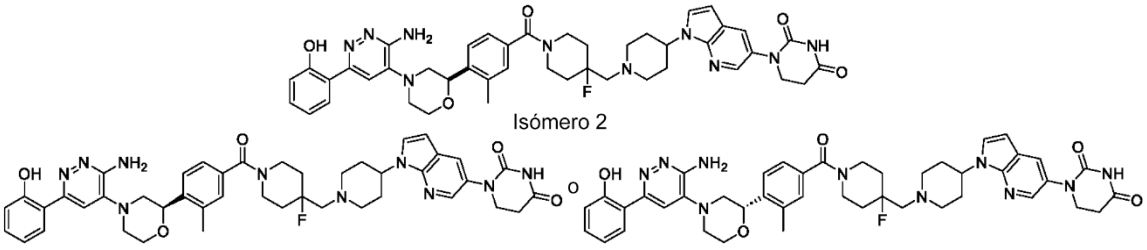
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

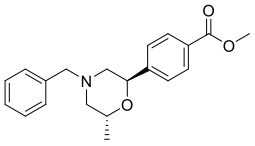


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 166c (19 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,8 mg, 68 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 2,05 (6H, m), 2,06 - 2,18 (2H, m), 2,33 - 2,46 (5H, m), 2,57 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,82 - 2,96 (2H, m), 3,00 - 3,29 (4H, m), 3,54 (3H, br t), 3,81 (2H, t), 4,09 (2H, br d), 4,18 - 4,39 (1H, m), 4,66 (1H, tt), 4,98 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,50 (1H, d), 6,82 - 6,94 (2H, m), 7,19 - 7,31 (3H, m), 7,52 - 7,61 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 817,5.

EJEMPLO 173

Intermedio 173a:

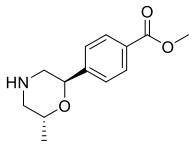
4-((2*R*,6*R*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Intermedio 94a aislando el diastereómero que eluyó primero de la columna (446 mg, 17 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,22 (3H, d), 2,24 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 2,51 - 2,56 (1H, m), 2,68 (1H, dd), 3,41 - 3,47 (1H, m), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,83 - 3,93 (4H, m), 4,92 (1H, dd), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,29 - 7,39 (4H, m), 7,52 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 326,4.

Intermedio 173b:

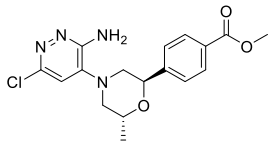
4-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b usando el Intermedio 173a (423 mg, 1,30 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 236,2.

Intermedio 173c:

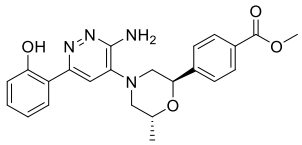
4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 173b (306 mg, 1,30 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La residuo se disolvió con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (228 mg, 48 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (3H, d), 2,65 (1H, br dd), 2,90 (1H, dd), 3,21 (1H, dd), 3,58 (1H, br d), 3,85 (3H, s), 4,24 - 4,35 (1H, m), 5,33 (1H, dd), 6,25 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,96 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 363,3.

Intermedio 173d:

4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo

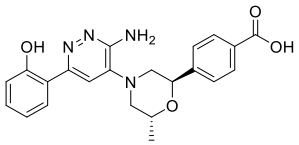


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 173c (1,31 g, 3,60 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió DCM–IPA (3:1, 10 ml) seguido de K_2CO_3–H2O sat. ac. (3:1, 10 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 sat. ac. (10 ml) y NH_4Cl sat. ac. (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 %

[3:1 EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (1,22 g, 81 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 (3H, d), 2,80 (1H, dd), 3,04 (1H, dd), 3,33 (1H, s), 3,64 (1H, br d), 3,86 (3H, s), 4,30 - 4,42 (1H, m), 5,37 (1H, dd), 6,34 (2H, s), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,21 - 7,30 (1H, m), 7,53 - 7,66 (3H, m), 7,92 - 8,02 (3H, m), 14,13 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,3.

Intermedio 173e:

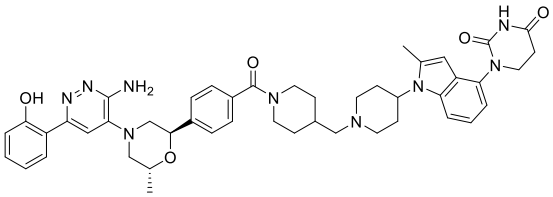
Ácido 4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoico



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f a partir del Intermedio 173d (198 mg, 0,47 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con agua (5 ml) y se acidificó con 6 M de HCl. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (184 mg, 96 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 2,55 - 2,72 (2H, m), 3,53 (1H, br d), 3,62 (1H, br d), 4,04 - 4,16 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,70 (2H, br s), 6,85 - 6,95 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,50 - 7,63 (3H, m), 7,85 (1H, br d), 7,95 (2H, d), 11,22 - 14,74 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 407,4.

EJEMPLO 173:

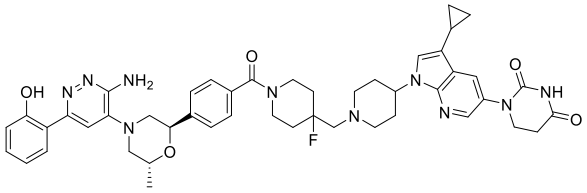
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 165a (23 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 173e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14,6 mg, 40 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br d), 1,44 (3H, d), 1,64 - 1,93 (5H, m), 2,11 (2H, br t), 2,22 (2H, br s), 2,35 - 2,47 (5H, m), 2,69 - 2,89 (4H, m), 2,93 - 3,07 (4H, m), 3,31 - 3,35 (1H, m), 3,61 (2H, br d), 3,72 (2H, t), 4,22 (1H, br t), 4,30 - 4,38 (1H, m), 4,40 - 4,60 (1H, m), 5,19 - 5,39 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,31 (2H, s), 6,88 (3H, t), 7,02 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,37 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,93 (1H, d), 10,28 (1H, s), 14,14 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 174:

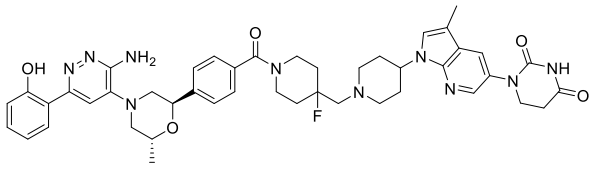
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 20g (25 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 173e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,2 mg, 55 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,68 (2H, m), 0,80 – 0,88 (2H, m), 1,43 (3H, d), 1,59 – 2,11 (9H, m), 2,34 (2H, br t), 2,54 – 2,66 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,85 (1H, br dd), 3,28 (6H, br s), 3,36 – 3,68 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,10 – 4,40 (2H, m), 4,52 – 4,64 (1H, m), 5,30 (1H, dd), 6,31 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 7,19 – 7,28 (1H, m), 7,37 – 7,45 (3H, m), 7,50 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,90 – 7,96 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,14 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 857,6.

EJEMPLO 175:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



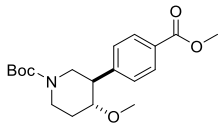
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 93e (40 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 173e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,7 mg, 47 %) como un sólido blanco, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (3H, d), 1,58 - 2,11 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, br t), 2,55 - 2,66 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,85 (1H, br dd), 2,96 - 3,30 (6H, m), 3,38 - 3,56 (1H, m), 3,61 (1H, br d), 3,79 (2H,

t), 4,11 - 4,37 (2H, m), 4,58 (1H, tt), 5,30 (1H, dd), 6,31 (2H, s), 6,82 - 6,95 (2H, m), 7,18 - 7,29 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,14 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,6.

EJEMPLO 176

Intermedio 176a:

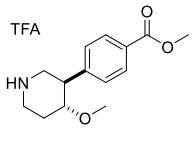
rac-terc-butilo (3*R*,4*R*)-4-metoxi-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



El Intermedio 144a (1,17 g, 3,49 mmol) en DMF (13,67 ml) se enfrió a 0 °C y se cargó con NaH (0,209 g, 5,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura durante 30 minutos y después se añadió MeI (0,284 ml, 4,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a 0 °C y se inactivó con agua, dando lugar a la formación de un precipitado. El sólido se filtró posteriormente, se secó y se liofilizó para dar el compuesto del título (730 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 - 1,28 (1H, m), 1,40 (9H, br s), 2,11 - 2,23 (1H, m), 2,64 (1H, br d), 2,77 - 3,01 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,54 - 3,66 (1H, m), 3,85 (4H, s), 3,96 - 4,09 (1H, m), 7,45 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 250,3

Intermedio 176b:

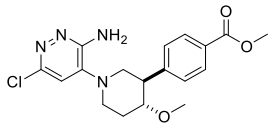
rac-metil 4-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 176a (755 mg, 2,25 mmol). Para dar el compuesto del título (788 mg, 100 %) en la forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 176c:

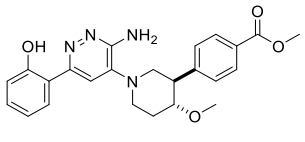
rac-metil 4-((3*R*,4*S*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 176b (788 mg, 2,13 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (568 mg, 71 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,76 (1H, m), 2,20 - 2,32 (1H, m), 2,69 - 2,86 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,13 - 3,18 (1H, m), 3,37 - 3,42 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,05 - 6,35 (2H, m), 6,84 - 7,04 (1H, m), 7,28 - 7,62 (2H, m), 7,82 - 8,07 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 377,4

Intermedio 176d:

rac-metil 4-((3*R*,4*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoato

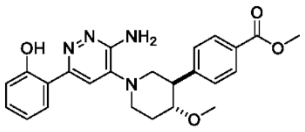


Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 176c (568 mg, 1,51 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (198 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,00 - 2,08 (1H, m), 2,12 - 2,23 (1H, m), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,68 - 3,76 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,31 (2H, s), 6,83 - 6,97 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,53 (2H, d), 7,66 (1H, s), 7,92 (2H, d), 7,96 - 8,05 (1H, m), 14,00 - 14,50 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,2.

Intermedio 176e:

4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

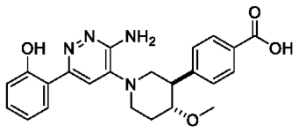
El Intermedio 176d (200 mg, 0,46 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: OJ 4,6x150 mm, 5 um; fase móvil: 10 % a 60 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 2,5 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el

compuesto del título que eluyó primero de la columna (61 mg, 30 %, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

Intermedio 176f:

Ácido 4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



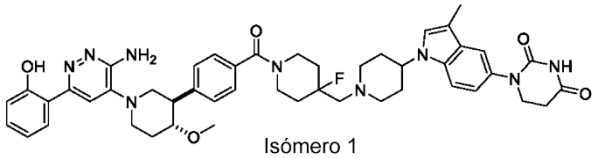
Isómero 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 176e (61 mg, 0,14 mmol). Para dar el compuesto del título (59 mg, 100 %) como un sólido blanquecino, que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,5.

EJEMPLO 176:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



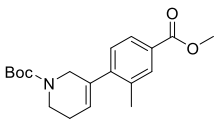
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 176f (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (32,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,6 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,81 (3H, m), 1,82 - 2,03 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,28 - 2,35 (1H, m), 2,36 - 2,44 (2H, m), 2,58 - 2,61 (1H, m), 2,65 - 2,68 (1H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 2,83 - 2,91 (2H, m), 3,00 - 3,06 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,45 - 3,49 (2H, m), 3,59 - 3,68 (3H, m), 3,74 - 3,79 (3H, m), 4,19 - 4,34 (2H, m), 6,26 - 6,38 (2H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,01 - 7,08 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,40 (3H, m), 7,42 - 7,48 (3H, m), 7,50 - 7,55 (1H, m), 7,86 - 7,95 (1H, m), 8,28 - 8,38 (1H, m), 10,18 - 10,26 (1H, m), 13,92 - 14,44 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,4.

EJEMPLO 177

Intermedio 177a:

5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

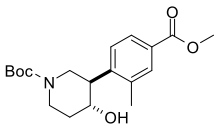


Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (6,75 g, 21,83 mmol) y 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,00 g, 21,83 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (7,68 g, 96 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (s, 9H), 2,27 - 2,34 (m,

2H), 2,37 (s, 3H), 3,57 - 3,64 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,98 - 4,05 (m, 2H), 5,67 - 5,77 (m, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 232,2.

Intermedio 177b:

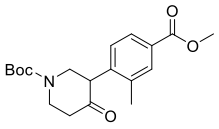
rac-terc-butilo (3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato



Preparado con un método análogo al Intermedio 144a a partir del Intermedio 177a (5,00 g, 15,09 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,56 g, 30 %) como un sólido blanco. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,61 - 1,70 (1H, m), 2,09 - 2,15 (1H, m), 2,43 - 2,56 (3H, m), 2,64 - 2,76 (1H, m), 2,85 - 3,00 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,04 - 4,13 (2H, m), 4,26 - 4,36 (1H, m), 7,31 - 7,35 (1H, m), 7,87 - 7,96 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 250,2.

Intermedio 177c:

rac-terc-butilo 3-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato

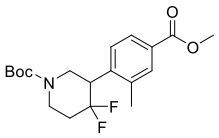


Preparado con un método análogo al Intermedio 144b a partir del Intermedio 177b (1,56 g, 4,46 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,23 g, 79 %) como un aceite incoloro

que se solidifica con el tiempo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,53 (9H, s), 2,35 (3H, s), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,64 - 2,74 (1H, m), 3,32 - 3,47 (2H, m), 3,88 - 3,92 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,21-4,61 (2H, m), 7,11 - 7,23 (1H, m), 7,80 - 8,00 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M–Boc+2H]^+$ = 248,1.

Intermedio 177d:

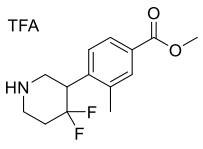
rac-terc-butilo 4,4-difluoro-3-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato



Preparado con un método análogo al Intermedio 144c a partir del Intermedio 177c (1,42 g, 4,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (830 mg, 55 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,49 (9H, s), 1,96 - 2,09 (1H, m), 2,13 - 2,28 (1H, m), 2,44 (3H, s), 3,09 - 3,21 (1H, m), 3,23 - 3,33 (1H, m), 3,34 - 3,46 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,01 - 4,18 (1H, m), 4,19 - 4,43 (1H, m), 7,40 - 7,50 (1H, m), 7,86 - 7,89 (1H, m), 7,90 - 7,93 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 314,2.

Intermedio 177e:

rac-metil 4-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato

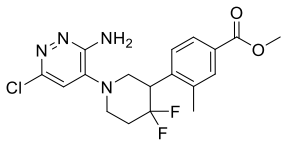


Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 177d (867 mg, 2,35 mmol) para dar el compuesto del título (902 mg, 100 %) en la forma de una sal

de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro, que se llevó adelante sin purificación intermedia. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 270,4.

Intermedio 177f:

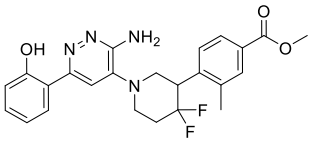
rac-metil 4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 177e (902 mg, 2,35 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (489 mg, 2,35 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (556 mg, 60 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 397,4.

Intermedio 177g:

rac-metil 4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato



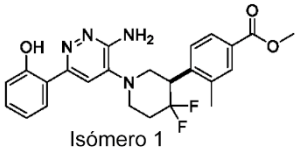
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 177f (556 mg, 1,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (411 mg, 65 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,23 - 2,34 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,54 - 2,69 (1H, m), 2,98 - 3,07 (1H, m), 3,41 - 3,54 (2H, m), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,91 - 4,03 (1H, m), 6,46 - 6,58 (2H, m), 6,85

- 6,95 (2H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,55 - 7,61 (1H, m), 7,69 - 7,74 (1H, m), 7,79 - 7,83 (1H, m), 7,83 - 7,87 (1H, m), 7,94 - 8,00 (1H, m), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 455,7.

Intermedio 177h:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



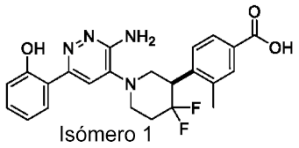
Isómero 1

El Intermedio 177g (400 mg, 0,88 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó mediante el uso de las siguientes condiciones de SFC: Columna: OJ 4,6x150 mm, 5 um; fase móvil: 10 % a 90 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 2,5 ml/min; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que eluyó primero de la columna (134 mg, 34 %, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 455,7.

Intermedio 177i:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



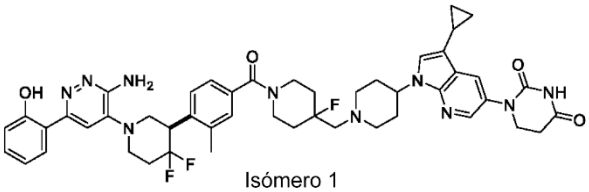
Isómero 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 20f a partir del Intermedio 177h (134 mg, 0,29 mmol). La filtración dio el compuesto del título (130 mg, 100 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 441,6.

EJEMPLO 177:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (15 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 20g (31,5 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,73 (2H, m), 0,79 - 0,97 (2H, m), 1,63 - 2,20 (9H, m), 2,24 - 2,34 (2H, m), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,53 - 2,71 (3H, m), 2,77 (2H, s), 3,00 - 3,10 (2H, m), 3,11 - 3,24 (2H, m), 3,43 - 3,63 (4H, m), 3,65 - 3,73 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,90 - 4,02 (1H, m), 4,15 - 4,43 (1H,

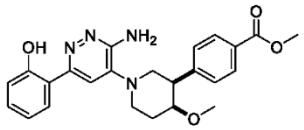
m), 4,54 - 4,78 (1H, m), 6,47 - 6,71 (2H, m), 6,88 - 6,95 (2H, m), 7,23 - 7,32 (3H, m), 7,47 - 7,53 (1H, m), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,89 - 8,01 (2H, m), 8,12 - 8,15 (1H, m), 8,16 - 8,24 (1H, m), 10,34 - 10,43 (1H, m), 13,41 - 14,72 (1H, m); *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 889,8.

EJEMPLO 178

Intermedio 178a:

4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



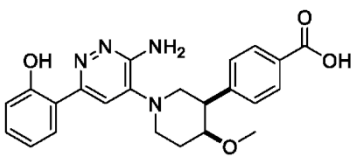
Isómero 1

Preparado siguiendo el mismo método que para el Intermedio 109h aislando el compuesto que eluyó primero de la columna (85 mg, 47 %, 99 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,7.

Intermedio 178b:

Ácido 4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



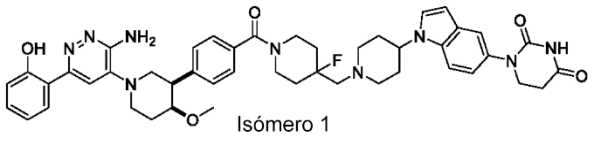
Isómero 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 178a (75 mg, 0,17 mmol). La filtración dio el compuesto del título (72 mg, 99 %) como un sólido blanquecino, que se llevó adelante sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,5.

EJEMPLO 178:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



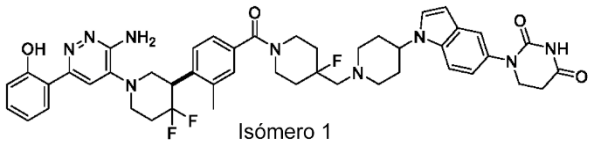
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 178b (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 2e (21,0 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,3 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,82 (2H, m), 1,84 - 1,93 (3H, m), 1,94 - 2,08 (4H, m), 2,13 - 2,24 (1H, m), 2,37 - 2,47 (2H, m), 2,59 - 2,64 (1H, m), 2,65 - 2,69 (1H, m), 2,70 - 2,77 (3H, m), 3,01 - 3,09 (3H, m), 3,09 - 3,13 (1H, m), 3,16 (4H, s), 3,38 - 3,43 (1H, m), 3,42 - 3,66 (3H, m), 3,71 - 3,84 (3H, m), 4,16 - 4,30 (1H, m), 4,31 - 4,41 (1H, m), 6,25 - 6,37 (2H, m), 6,42 - 6,49 (1H, m), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,01 - 7,10 (1H, m), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,34 - 7,40 (2H, m), 7,42 - 7,48 (3H, m), 7,51 - 7,58 (2H, m), 7,62 - 7,69 (1H, m), 7,96 - 8,03 (1H, m), 10,14 - 10,30 (1H, m), 13,53 - 14,55 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,6.

EJEMPLO 179:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



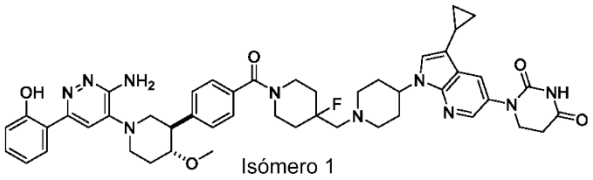
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (15,0 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 2e (30 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13,2 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 1,81 (2H, m), 1,92 (3H, br s), 1,95 - 2,06 (3H, m), 2,23 - 2,34 (1H, m), 2,43 (5H, s), 2,60 - 2,63 (1H, m), 2,64 - 2,69 (1H, m), 2,73 (2H, d), 2,99 - 3,08 (3H, m), 3,10 - 3,21 (2H, m), 3,49 (4H, br s), 3,62 - 3,71 (1H, m), 3,77 (2H, s), 3,90 - 4,01 (1H, m), 4,18 - 4,30 (1H, m), 4,30 - 4,40 (1H, m), 6,43 - 6,47 (1H, m), 6,47 - 6,54 (2H, m), 6,83 - 6,94 (2H, m), 7,03 - 7,11 (1H, m), 7,22 - 7,32 (3H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,52 - 7,56 (2H, m), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,94 - 8,00 (1H, m), 10,18 - 10,30 (1H, m), 13,34 - 14,69 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 850,6.

EJEMPLO 180:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

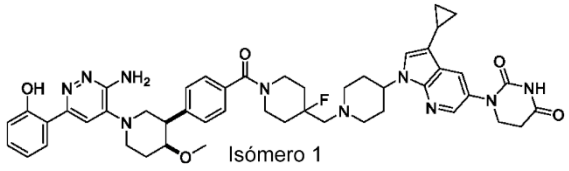


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 176f (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (9,1 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,56 - 0,70 (2H, m), 0,77 - 0,91 (2H, m), 1,14 - 1,30 (1H, m), 1,57 - 2,16 (11H, m), 2,28 - 2,41 (3H, m), 2,55 - 2,67 (1H, m), 2,70 - 2,78 (2H, m), 2,80 - 2,96 (2H, m), 2,96 - 3,08 (2H, m), 3,14 (5H, br s), 3,19 - 3,24 (1H, m), 3,41 - 3,57 (2H, m), 3,59 - 3,73 (2H, m), 3,74 - 3,86 (2H, m), 4,05 - 4,75 (1H, m), 6,24 - 6,57 (1H, m), 6,79 - 6,95 (2H, m), 7,18 - 7,29 (1H, m), 7,31 - 7,47 (5H, m), 7,48 - 7,56 (1H, m), 7,76 - 7,99 (2H, m), 8,09 - 8,14 (1H, m), 8,14 - 8,20 (1H, m), 10,31 - 10,40 (1H, m) (-OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 181:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

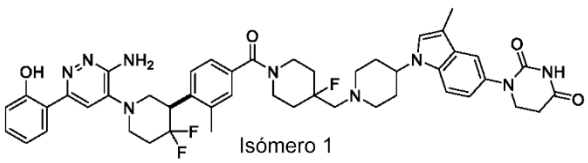


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 178b (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (22 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (15,1 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,70 (2H, m), 0,79 - 0,93 (2H, m), 1,63 - 2,25 (11H, m), 2,28 - 2,46 (1H, m), 2,54 - 2,70 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,00 - 3,10 (2H, m), 3,16 (4H, s), 3,20 - 3,26 (1H, m), 3,35 - 3,46 (5H, m), 3,48 - 3,68 (2H, m), 3,71 - 3,77 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,11 - 4,43 (1H, m), 4,51 - 4,82 (1H, m), 6,27 - 6,55 (2H, m), 6,87 - 6,96 (2H, m), 7,23 - 7,30 (1H, m), 7,35 - 7,39 (2H, m), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,45 - 7,50 (2H, m), 7,59 - 7,71 (1H, m), 7,88 - 8,01 (2H, m), 8,15 - 8,23 (1H, m), 10,31 - 10,50 (1H, m), 13,14 - 14,70 (1H, m); *m/z* (ES$^-$) $[M–H]^-$ = 869,7.

EJEMPLO 182:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

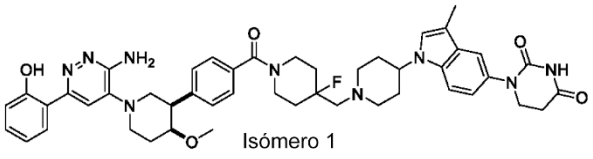


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (15,0 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 1k (30,6 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18,5 mg, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,68 - 2,12 (7H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 - 2,34 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,53 - 2,68 (2H, m), 2,74 (4H, s), 2,80 - 2,99 (2H, m), 3,01 - 3,10 (2H, m), 3,11 - 3,23 (2H, m), 3,40 - 3,50 (2H, m), 3,51 - 3,62 (2H, m), 3,66 - 3,72 (1H, m), 3,75 - 3,81 (2H, m), 3,90 - 4,03 (1H, m), 4,13 - 4,55 (2H, m), 6,46 - 6,74 (2H, m), 6,92 (2H, d), 7,03 - 7,12 (1H, m), 7,24 - 7,32 (4H, m), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,68 - 7,73 (1H, m), 7,90 - 7,95 (1H, m), 10,25 (1H, s), 13,04 - 14,51 (1H, m); *m/z* (ES$^-$) [M–H]$^-$ = 862,6.

EJEMPLO 183:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



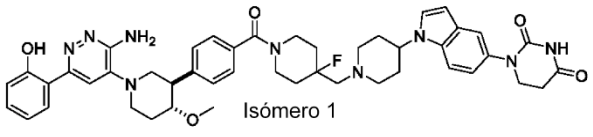
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 178b (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 1k (32 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,0 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 – 1,84 (2H, m), 1,85 – 2,13 (7H, m), 2,15 – 2,21 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,56 – 2,69 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,00 – 3,09

(2H, m), 3,17 (4H, s), 3,21 – 3,27 (1H, m), 3,39 (4H, br s), 3,47 – 3,65 (2H, m), 3,77 (4H, s), 4,13 – 4,47 (2H, m), 6,28 – 6,48 (2H, m), 6,88 – 6,94 (2H, m), 7,03 – 7,10 (1H, m), 7,24 – 7,28 (1H, m), 7,29 – 7,33 (1H, m), 7,35 – 7,42 (3H, m), 7,44 – 7,52 (3H, m), 7,60 – 7,68 (1H, m), 7,91 – 8,00 (1H, m), 10,09 – 10,43 (1H, m), 13,59 – 14,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 844,4.

EJEMPLO 184:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



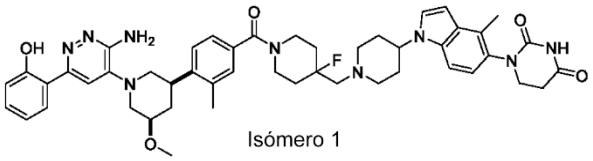
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 176f (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 2e (21 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,1 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 - 1,30 (1H, m), 1,60 - 1,84 (4H, m), 1,85 - 2,11 (6H, m), 2,27 - 2,35 (1H, m), 2,35 - 2,46 (2H, m), 2,57 - 2,63 (1H, m), 2,64 - 2,68 (1H, m), 2,69 - 2,74 (2H, m), 2,81 - 2,91 (2H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,09 - 3,13 (1H, m), 3,15 (4H, s), 3,24 - 3,28 (1H, m), 3,42 - 3,50 (1H, m), 3,58 - 3,71 (2H, m), 3,72 - 3,80 (2H, m), 4,26 - 4,40 (1H, m), 6,28 - 6,38 (2H, m), 6,42 - 6,48 (1H, m), 6,83 - 6,90 (2H, m), 7,02 - 7,10 (1H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, s), 7,45 (3H, s), 7,54 (3H, br s), 7,88 - 7,94 (1H, m), 10,22 - 10,27 (1H, m), 13,91 - 14,48 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 185:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (20,6 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (2,7 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (2H, br s), 1,66 - 1,80 (2H, m), 1,86 - 1,93 (3H, m), 1,96 - 2,07 (3H, m), 2,25 - 2,30 (1H, m), 2,30 - 2,33 (3H, m), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,41 - 2,43 (4H, m), 2,43 - 2,46 (1H, m), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,58 - 2,63 (1H, m), 2,63 - 2,67 (1H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 2,76 - 2,83 (2H, m), 3,02 - 3,08 (2H, m), 3,38 - 3,39 (3H, m), 3,41 - 3,48 (2H, m), 3,50 - 3,58 (2H, m), 3,70 - 3,80 (2H, m), 3,81 - 3,88 (1H, m), 4,12 - 4,28 (1H, m), 4,29 - 4,39 (1H, m), 6,25 - 6,40 (2H, m), 6,47 - 6,58 (1H, m), 6,84 - 6,94 (2H, m), 6,97 - 7,05 (1H, m), 7,25 (3H, s), 7,36 - 7,46 (2H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,57 - 7,63 (1H, m), 7,90 - 8,00 (1H, m), 10,14 - 10,27 (1H, m), 13,77 - 14,46 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 858,7.

EJEMPLO 186:

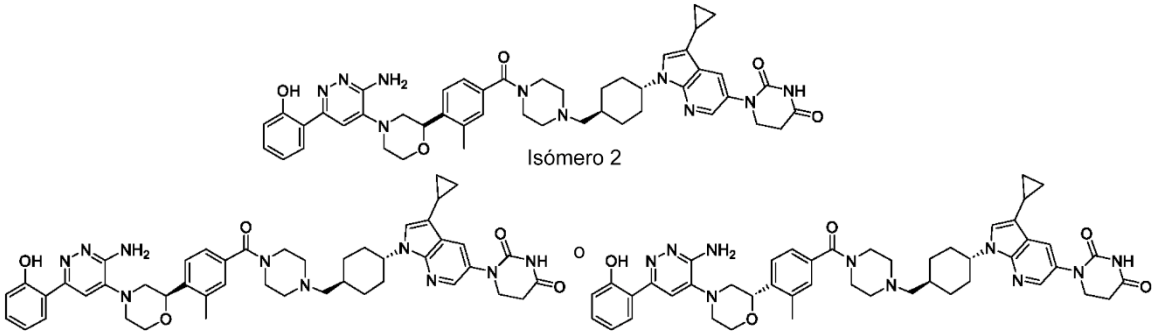
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

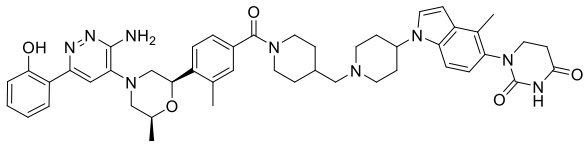


Se añadió HATU (0,023 g, 0,06 mmol) a una solución agitada de Intermedio 55j (0,024 g, 0,06 mmol) y DIPEA (0,031 ml, 0,18 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, después se añadió el Intermedio 120d (0,05 g, 0,06 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 43 % de MeCN en agua con 10 mmol/l NH_4HCO_3+0,05 %NH_3H_2O)

dio el compuesto del título (0,019 g, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,68 (2H, m), 0,80 – 0,90 (2H, m), 1,04 – 1,19 (3H, m), 1,63 (1H, s), 1,81 – 2,01 (7H, m), 2,20 (2H, d), 2,41 (7H, s), 2,77 (2H, t), 2,82 – 2,94 (2H, m), 3,35 – 3,41 (1H, m), 3,49 – 3,71 (4H, m), 3,82 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,55 – 4,70 (1H, m), 4,91 – 5,01 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,83 – 6,94 (2H, m), 7,21 – 7,28 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,53 – 7,61 (2H, m), 7,91 – 7,97 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 839.

EJEMPLO 187:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

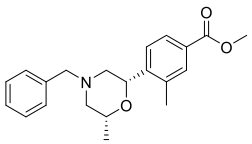


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 38b (38,3 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,00 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br s), 1,25 (3H, d), 1,68 (1H, br s), 1,78 - 1,88 (2H, m), 1,89 - 2,03 (4H, m), 2,16 (2H, br t), 2,20 - 2,28 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,57 (1H, m), 2,68 - 2,83 (4H, m), 2,95 - 3,10 (3H, m), 3,45 - 3,65 (4H, m), 3,74 (1H, ddd), 4,12 - 4,19 (1H, m), 4,28 - 4,38 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 5,04 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,51 - 7,59 (3H, m), 7,96 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 826,6.

EJEMPLO 188

Intermedio 188a:

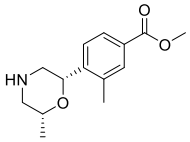
4-((2*S*,6*R*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65a partiendo de (*R*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (2,290 g, 13,86 mmol) y 4-(2-bromoacetil)-3-metilbenzoato de metilo (3,42 g, 12,6 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 35 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (1,87 g, 43 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (3H, d), 1,79 (2H, q), 2,27 (3H, s), 2,73 - 2,86 (2H, m), 3,45 - 3,55 (2H, m), 3,75 - 3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,72 - 4,77 (1H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,27 - 7,32 (4H, m), 7,49 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,77 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 340,6.

Intermedio 188b:

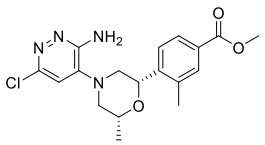
3-metil-4-((2*S*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 188a (1,8702 g, 5,51 mmol). La filtración a través de celite y la concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (1,374 mg, 100 %) como una película amarilla. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 188c:

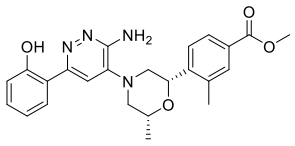
4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 188b (1,374 g, 5,51 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,039 g, 50 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 (3H, d), 2,40 (3H, s), 2,44 (1H, br t), 2,51 - 2,56 (1H, m), 3,42 (1H, br d), 3,49 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 4,03 - 4,13 (1H, m), 5,01 (1H, br d), 6,28 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,78 - 7,82 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 377,5.

Intermedio 188d:

4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

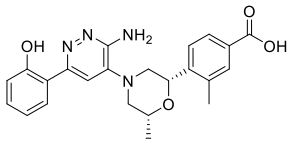


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 188c (1,03 g, 2,76 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,033 g, 86 %) como un sólido marrón. ^{1}H

NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, br d), 2,44 (3H, s), 2,56 (1H, br t), 2,67 (1H, br t), 3,53 (1H, br d), 3,57 - 3,60 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,11 - 4,21 (1H, m), 5,09 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,80 - 6,95 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,56 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,79 - 7,82 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,94 (1H, d), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 435,7.

Intermedio 188e:

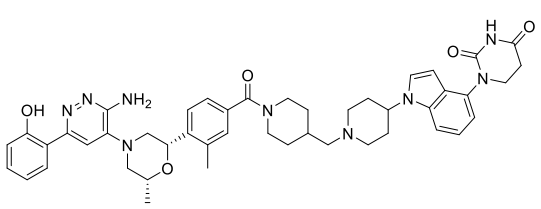
Ácido 4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoico



Preparado de una manera análoga al Intermedio 132e a partir del Intermedio 188d (1,033 g, 2,38 mmol). El compuesto del título (0,715 g, 71 %) se obtuvo como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 2,43 (3H, s), 2,53 - 2,65 (1H, m), 2,73 (1H, br t), 3,53 - 3,66 (2H, m), 4,11 - 4,20 (1H, m), 5,07 (1H, br d), 6,73 (2H, br s), 6,89 (1H, t), 6,93 (1H, br d), 7,27 (1H, br t), 7,56 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, br d), 7,86 (1H, br d), 13,32 (2H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 421,5.

EJEMPLO 188:

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

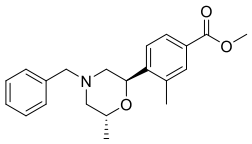


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 188e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 10e (24,12 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,8 mg, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,16 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,63 - 1,74 (1H, m), 1,79 - 1,89 (2H, m), 1,90 - 2,06 (4H, m), 2,17 (2H, br t), 2,22 - 2,28 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,70 - 2,81 (4H, m), 2,95 - 3,10 (3H, m), 3,51 - 3,67 (3H, m), 3,78 (2H, t), 4,10 - 4,21 (1H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 4,42 - 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,38 - 6,46 (3H, m), 6,85 - 6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,18 - 7,27 (3H, m), 7,48 - 7,63 (4H, m), 7,96 (1H, d), 10,32 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 189

Intermedio 189a:

4-((2*R*,6*R*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

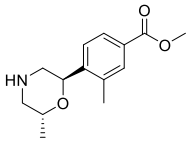


Preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Intermedio 188a aislando el diastereómero que eluyó primero de la columna (1,79 g, 41 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 (3H, d), 2,25 - 2,36 (5H, m), 2,39 - 2,46 (1H, m), 2,70 (1H, dd), 3,42 - 3,52 (2H, m), 3,80 - 3,88 (4H, m), 4,99 (1H, dd), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,30 - 7,35 (4H, m), 7,68 (1H, d), 7,71 - 7,76 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,6.

Intermedio 189b:

730

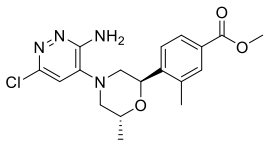
3-metil-4-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 189a (1,7878 g, 5,27 mmol). La filtración a través de celite y la concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (1,31 g, 100 %) como una película amarilla. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,5.

Intermedio 189c:

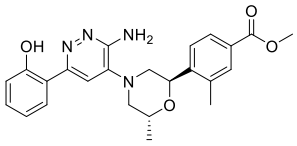
4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 189b (1,314 g, 5,27 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,014 g, 51 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,46 (3H, d), 2,46 (3H, s), 2,53 - 2,59 (1H, m), 2,98 (1H, br d), 3,19 (1H, dd), 3,63 (1H, br d), 3,84 (3H, s), 4,25 - 4,32 (1H, m), 5,38 (1H, dd), 6,23 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,74 - 7,80 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,5.

Intermedio 189d:

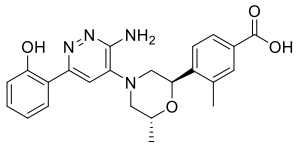
4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 189c (1,0141 g, 2,69 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,029 g, 88 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,52 (3H, d), 2,49 (3H, s), 2,66 (1H, dd), 3,14 (1H, br d), 3,30 (1H, dd), 3,69 (1H, br d), 3,83 - 3,86 (3H, m), 4,34 (1H, dt), 5,43 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,77 - 7,81 (2H, m), 7,94 (1H, dd), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,6.

Intermedio 189e:

Ácido 4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoico

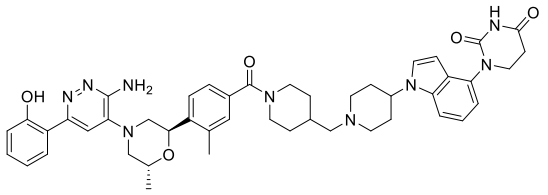


Preparado de una manera análoga al Intermedio 132e a partir del Intermedio 189d (1,0289 g, 2,37 mmol). El compuesto del título (0,694 g, 69 %) se obtuvo como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,51 (3H, d), 2,46 - 2,49 (3H, m), 2,69 (1H, br dd), 3,14 (1H, br d), 3,28 - 3,33 (1H, m), 3,69 (1H, br d), 4,29 - 4,39 (1H, m), 5,42 (1H, dd), 6,37

(2H, br s), 6,87 - 6,92 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,55 - 7,62 (2H, m), 7,75 - 7,81 (2H, m), 7,94 (1H, d), 13,48 (2H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,4.

EJEMPLO 189:

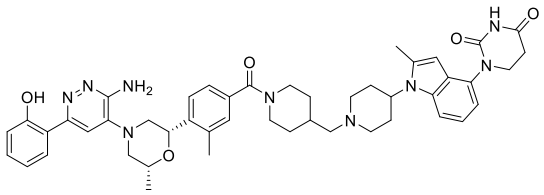
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 189e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 10e (24,12 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,0 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,99 - 1,16 (2H, m), 1,50 (3H, d), 1,60 - 1,73 (1H, m), 1,77 - 1,87 (2H, m), 1,88 - 2,03 (4H, m), 2,11 - 2,18 (2H, m), 2,19 - 2,26 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,70 - 2,78 (3H, m), 2,90 - 3,07 (3H, m), 3,12 (1H, br d), 3,24 - 3,29 (1H, m), 3,32 - 3,38 (1H, m), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,66 (1H, br d), 3,76 (2H, t), 4,27 - 4,39 (2H, m), 4,40 - 4,52 (1H, m), 5,37 (1H, dd), 6,30 (2H, s), 6,40 (1H, d), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,15 - 7,20 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,46 - 7,53 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,93 (1H, d), 10,30 (1H, s), 14,14 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 190:

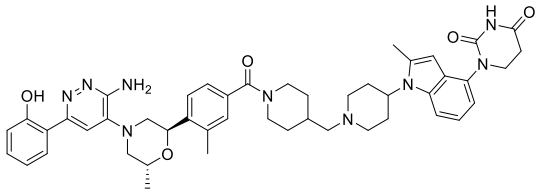
1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 188e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 165a (27,5 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,1 mg, 58 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 - 1,16 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,66 - 1,79 (3H, m), 1,79 - 1,91 (2H, m), 2,11 (2H, br t), 2,18 - 2,28 (2H, m), 2,35 - 2,46 (8H, m), 2,51 - 2,58 (1H, m), 2,68 - 2,82 (4H, m), 2,95 - 3,08 (3H, m), 3,54 (2H, br t), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,72 (2H, t), 4,09 - 4,17 (1H, m), 4,18 - 4,28 (1H, m), 4,38 - 4,55 (1H, m), 5,03 (1H, br d), 6,14 (1H, s), 6,41 (2H, s), 6,83 - 6,91 (3H, m), 7,03 (1H, t), 7,17 - 7,26 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,51 - 7,58 (2H, m), 7,94 (1H, d), 10,28 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,6.

EJEMPLO 191:

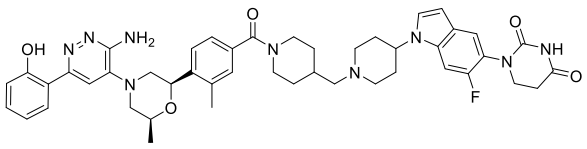
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 189e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 165a (27,5 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,8 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 - 1,18 (2H, m), 1,52 (3H, d), 1,76 (3H, br d), 1,81 - 1,93 (2H, m), 2,13 (2H, br t), 2,24 (2H, br d), 2,36 - 2,48 (8H, m), 2,71 - 2,81 (4H, m), 2,95 - 3,11 (3H, m), 3,15 (1H, br d), 3,25 - 3,31 (1H, m), 3,55 - 3,66 (1H, m), 3,68 (1H, br d), 3,74 (2H, t), 4,18 - 4,29 (1H, m), 4,30 - 4,37 (1H, m), 4,40 - 4,62 (1H, m), 5,39 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,33 (2H, s), 6,87 - 6,92 (3H, m), 7,04 (1H, t), 7,18 - 7,22 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,29 (1H, s), 14,16 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =826,6.

EJEMPLO 192:

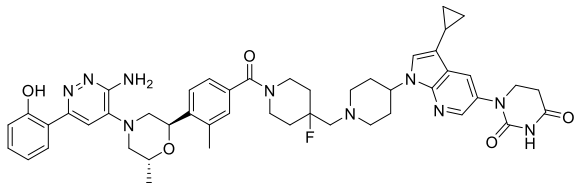
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 30b (32,8 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,1 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,01 - 1,15 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,61 - 1,75 (1H, m), 1,78 - 2,02 (6H, m), 2,11 - 2,27 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,57 (1H, m), 2,67 - 2,81 (4H, m), 2,93 - 3,08 (3H, m), 3,46 - 3,64 (3H, m), 3,70 (2H, br t), 4,09 - 4,22 (1H, m), 4,27 - 4,40 (1H, m), 4,42 - 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,44 - 6,50 (3H, m), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,52 - 7,60 (5H, m), 7,96 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 193:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



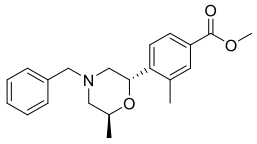
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 189e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 20g (46,2 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,3 mg, 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,70 (2H, m), 0,81 - 0,90 (2H, m), 1,52 (3H, d), 1,64 - 1,87 (5H, m), 1,88 - 2,00 (2H, m), 2,01

- 2,12 (2H, m), 2,35 (2H, br t), 2,46 (3H, s), 2,57 - 2,67 (2H, m), 2,72 - 2,81 (3H, m), 3,03 (2H, br d), 3,14 (2H, br d), 3,22 - 3,32 (2H, m), 3,41 - 3,54 (1H, m), 3,68 (1H, br d), 3,82 (2H, t), 4,19 - 4,30 (1H, m), 4,30 - 4,39 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 5,36 - 5,43 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,87 - 6,93 (2H, m), 7,22 - 7,27 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,52 - 7,57 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (2H, br d), 8,17 (1H, d), 10,36 (1H, br s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 194

Intermedio 194a:

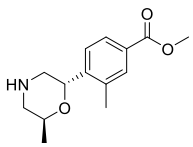
4-((2*S*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Intermedio 132a aislando el diastereómero que eluyó primero de la columna (4,21 g, 35 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,28 - 2,40 (5H, m), 2,45 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 3,42 - 3,60 (2H, m), 3,80 - 3,91 (4H, m), 5,02 (1H, dd), 7,21 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,42 (4H, m), 7,67 - 7,80 (3H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,5.

Intermedio 194b:

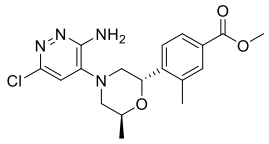
3-metil-4-((2*S*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 194a (4,2 g, 12,37 mmol). La filtración a través de celite y la concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (3,08 g, 12,37 mmol) como un residuo amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,31 (3H, d), 2,37 (3H, s), 2,52 - 2,62 (2H, m), 2,94 (2H, ddd), 2,99 - 3,12 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,90 - 3,98 (1H, m), 4,91 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,77 (1H, br d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 250,4.

Intermedio 194c:

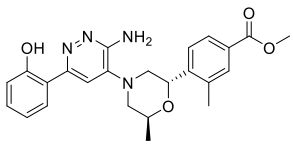
4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 194b (3,08 g, 12,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (2,67 g, 57 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,46 (3H, d), 2,46 (3H, s), 2,53 - 2,60 (1H, m), 2,98 (1H, br d), 3,20 (1H, dd), 3,63 (1H, br d), 3,84 (3H, s), 4,25 - 4,32 (1H, m), 5,38 (1H, dd), 6,24 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,77 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 377,5.

Intermedio 194d:

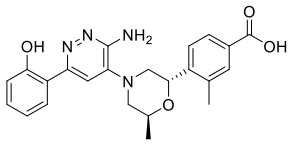
4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 194c (2,66 g, 7,08 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (2,126 g, 69 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,52 (3H, d), 2,49 (3H, s), 2,66 (1H, dd), 3,11 - 3,17 (1H, m), 3,30 (1H, br dd), 3,69 (1H, br d), 3,84 (3H, s), 4,30 - 4,39 (1H, m), 5,43 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,86 - 6,93 (2H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,77 - 7,82 (2H, m), 7,91 - 7,98 (1H, m), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,7.

Intermedio 194e:

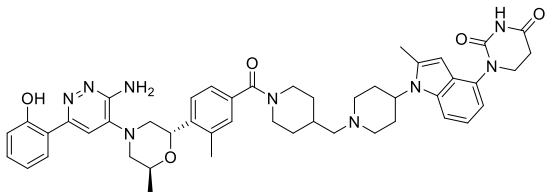
Ácido 4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoico



Preparado de una manera análoga al Intermedio 132e a partir del Intermedio 194d (2,126 g, 4,89 mmol). El compuesto del título (1,699 g, 83 %) se obtuvo como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,50 (3H, d), 2,46 (3H, s), 2,68 (1H, br dd), 3,12 (1H, br d), 3,29 (1H, br dd), 3,67 (1H, br d), 4,27 - 4,38 (1H, m), 5,40 (1H, dd), 6,36 (2H, br s), 6,82 - 6,94 (2H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,52 - 7,62 (2H, m), 7,72 - 7,79 (2H, m), 7,91 (1H, d), 12,78 - 14,13 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,6.

EJEMPLO 194:

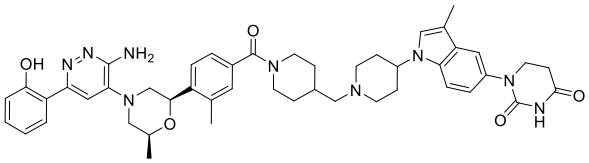
1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 194e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 165a (27,5 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,6 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 - 1,28 (2H, m), 1,52 (3H, d), 1,66 - 1,94 (5H, m), 2,07 - 2,17 (2H, m), 2,24 (2H, br s), 2,36 - 2,48 (7H, m), 2,70 - 2,81 (4H, m), 2,95 - 3,07 (3H, m), 3,14 (1H, br d), 3,27 - 3,32 (1H, m), 3,36 - 3,41 (1H, m), 3,53 - 3,65 (1H, m), 3,68 (1H, br d), 3,74 (2H, t), 4,23 (1H, br t), 4,29 - 4,39 (1H, m), 4,49 (1H, br d), 5,39 (1H, dd), 6,15 (1H, s), 6,35 (2H, s), 6,90 (3H, t), 7,04 (1H, t), 7,17 - 7,22 (2H, m), 7,23 - 7,28 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,96 (1H, d), 10,32 (1H, br s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES$^-$) $[M–H]^-$ = 824,9.

EJEMPLO 195:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

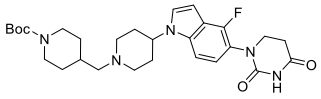


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,02 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 113b (38,3 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,8 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 - 1,15 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,64 - 1,73 (1H, m), 1,78 - 1,99 (6H, m), 2,14 (2H, br t), 2,23 (5H, s), 2,41 (3H, s), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,67 - 2,80 (4H, m), 2,93 - 3,08 (3H, m), 3,51 - 3,67 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,11 - 4,19 (1H, m), 4,24 - 4,33 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 5,04 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,52 - 7,59 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 10,27 (1H, s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,5.

EJEMPLO 196

Intermedio 196a:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

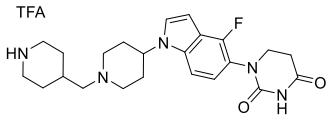


Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d a partir del Intermedio 3e (250 mg, 0,50 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título

(201 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,90 - 1,02 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,71 (3H, br d), 1,89 - 1,95 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,12 - 2,23 (4H, m), 2,58 - 2,81 (4H, m), 2,98 (2H, br d), 3,71 (2H, t), 3,86 - 4,02 (2H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,63 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 528,5.

Intermedio 196b:

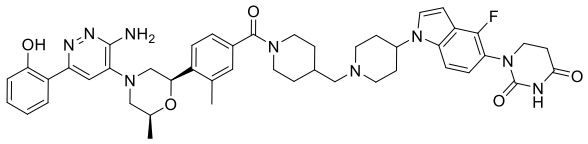
1-(4-fluoro-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 196a (201 mg, 0,38 mmol). La suspensión en MeCN/H_2O y la liofilización dieron el compuesto del título (288 mg, 98 %) como un sólido blanco en forma de una sal de *tris*(ácido trifluoroacético). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,35 - 1,46 (2H, m), 1,95 (2H, br d), 2,04 - 2,25 (3H, m), 2,33 - 2,43 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,90 (2H, q), 3,07 - 3,24 (3H, m), 3,34 (2H, br d), 3,45 - 3,55 (1H, m), 3,69 - 3,80 (4H, m), 4,73 - 4,88 (1H, m), 6,62 - 6,67 (1H, m), 7,18 (1H, t), 7,46 - 7,52 (2H, m), 8,47 (1H, br d), 8,63 - 8,81 (1H, m), 9,76 (1H, br s), 10,44 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 428,5

EJEMPLO 196:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

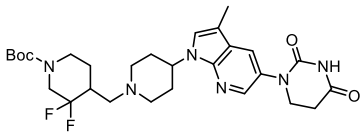


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (21,02 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 196b (38,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,6 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 - 1,16 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,64 - 1,73 (1H, m), 1,80 - 1,89 (2H, m), 1,90 - 2,06 (4H, m), 2,11 - 2,28 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,52 - 2,57 (1H, m), 2,69 - 2,81 (4H, m), 2,93 - 3,12 (3H, m), 3,49 - 3,65 (3H, m), 3,71 (2H, t), 4,11 - 4,19 (1H, m), 4,33 - 4,43 (1H, m), 4,43 - 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,56 (1H, d), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,19 - 7,26 (3H, m), 7,43 (1H, d), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,62 (1H, d), 7,96 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 197

Intermedio 197a:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo

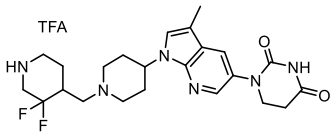


Se añadió peryodinano de Dess-Martin (306 mg, 0,72 mmol) a una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg, 0,48 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a t.a. durante 1,5 h. Los sólidos se filtraron y

se lavaron con DCM. El filtrado se filtró nuevamente y se concentró para proporcionar el intermedio de aldehído crudo que se usó en la siguiente etapa al asumir un rendimiento cuantitativo. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0,46 mmol) a una solución agitada del Intermedio 93c (75 mg, 0,23 mmol) y del intermedio de aldehído (120 mg, 0,48 mmol) en DCM-IPA (4:1, 5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (98 mg, 76 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 561,6.

Intermedio 197b:

rac-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 197a (98 mg, 0,17 mmol), que dio el compuesto del título (167 mg, 104 %) en forma de una sal de *tetrakis*(ácido trifluoroacético) como un sólido ámbar *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 461,2.

Intermedio 197c:

(*R**)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

Intermedio 197d:

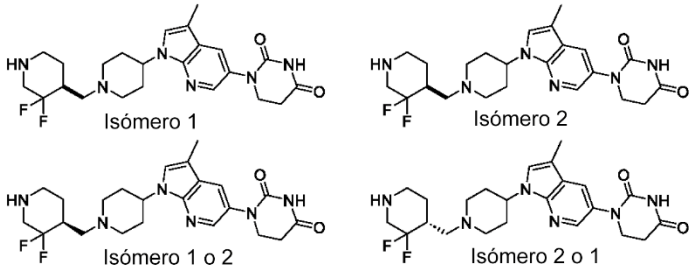
(*R**)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

y

(*R*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 197b (137 mg, 0,149 mmol) se purificó mediante SFC (columna: Chiralpak IH 4,6 x 150 mm, 5 mm; fase móvil: 15 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 75 ml/min; Temperatura de columna: 40 °C) para proporcionar el Intermedio 197c que se eluyó primero de la columna (9,5 mg, 14 %, 99 % ee) como un sólido blanco y el Intermedio 197d que se eluyó segundo de la columna (10,5 mg, 15 %, 96 % ee) como un sólido blanco. Intermedio 197c: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 461,3; Intermedio 197d: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 461,2.

EJEMPLO 197:

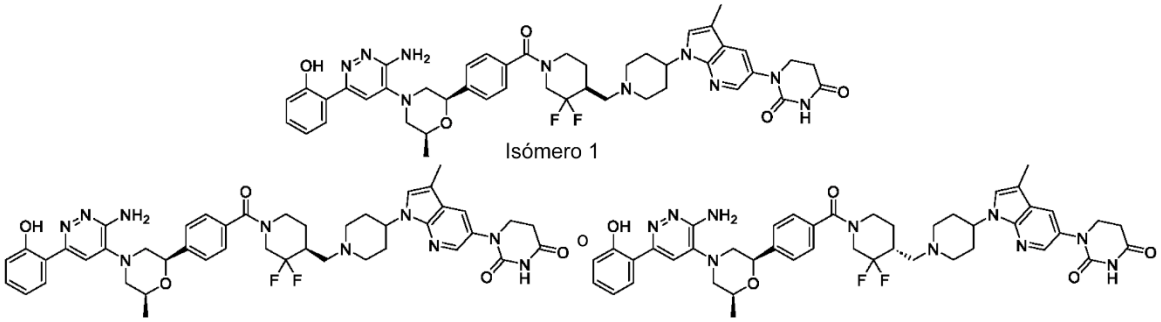
1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

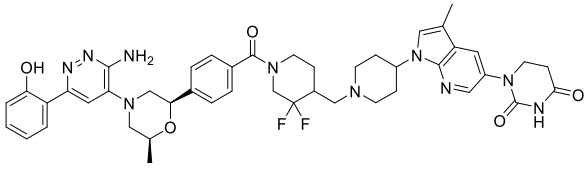


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (9,5 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 197c (8 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (16 mg, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,36 - 1,51 (1H, m), 1,88 (2H, br d), 1,93 - 2,16 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,31 (1H, br t), 2,38 - 2,48 (2H, m), 2,52 - 2,64 (3H, m, se superpone con el solvente residual), 2,70

(1H, br s), 2,76 (2H, t), 2,95 (1H, br d), 3,01 - 3,12 (1,5H, m), 3,22 (0,5H, br s), 3,51 (1H, br d), 3,56 - 3,72 (1,5H, m), 3,81 (2,5H, t), 4,08 - 4,17 (1H, m), 4,42 (0,5H, br s), 4,56 - 4,76 (1,5H, m), 4,97 (1H, br d), 6,49 (2H, s), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,49 (1H, br s), 7,53 - 7,59 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, br s) (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -116,12 (1F, br dd), -107,40 - -103,95 (1F, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 849,5.

EJEMPLO 198:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 197b (28 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20 mg, 77 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 - 1,32 (3H, m), 1,43 (1H, br d), 1,81 - 1,92 (2H, m), 1,94 - 2,18 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,27 - 2,35 (1H, m), 2,36 - 2,47 (2H, m), 2,51 - 2,64 (m, 3H, se superpone con el solvente residual), 2,69 (1H, br t), 2,76 (2H, t), 2,95 (1H, br d), 3,06 (1,5H, br s), 3,14 - 3,29 (0,5H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m), 3,55 - 3,69 (1,5H, m), 3,72 - 3,87 (2,5H, m), 4,08 - 4,16 (1H, m), 4,33 - 4,53 (0,5H, m), 4,55 - 4,72 (1,5H, m), 4,96 (1H, br d), 6,50 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,42 (2H, d),

7,45 - 7,53 (1H, m), 7,53 - 7,60 (3H, m), 7,89 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,24 (1H, br s) (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -116,11 (1F, br dd), -107,21, 104,36 (1F, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,6.

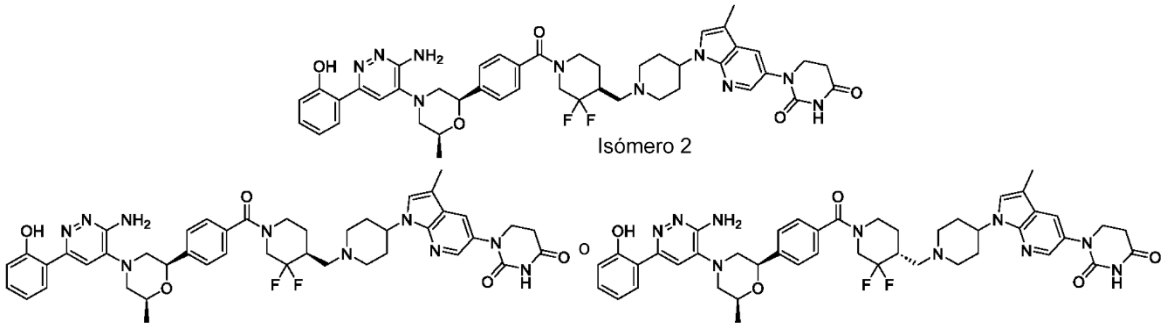
EJEMPLO 199:

1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)((*estereoquímica relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



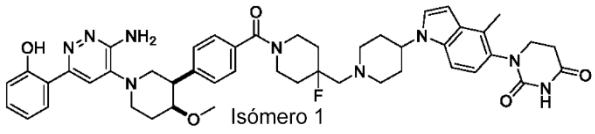
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (9 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 197d (11 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto

del título (14 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, d), 1,43 (1H, br d), 1,82 - 1,93 (2H, m), 1,94 - 2,14 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 - 2,36 (1H, m), 2,37 - 2,46 (2H, m), 2,49 - 2,63 (3H, m, se superpone con el solvente residual), 2,69 (1H, br t), 2,76 (2H, t), 2,95 (1H, br d), 3,06 (1,5H, br s), 3,15 - 3,29 (0,5H, m), 3,52 (1H, br d), 3,56 - 3,70 (1,5H, m), 3,81 (2,5H, t), 4,08 - 4,17 (1H, m), 4,34 - 4,50 (0,5H, m), 4,62 (1,5H, br t), 4,96 (1H, br d), 6,49 (2H, s), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,53 - 7,60 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, br s) (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -117,12 - -114,94 (1F, m), -107,14 - -104,20 (1F, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,6.

EJEMPLO 200:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*S**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

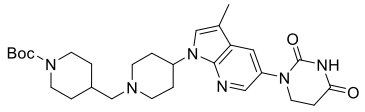
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 178b (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 32g (25 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14 mg, 50 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,63 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 2,09 (7H, m), 2,18 (1H, br d), 2,31 (3H, s), 2,35 - 2,47 (2H,

m), 2,59 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,83 (2H, m), 2,99 - 3,09 (4H, m), 3,16 (4H, s), 3,26 - 3,40 (4H, m), 3,54 (2H, dt), 3,68 - 3,79 (2H, m), 4,10 - 4,38 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,00 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,35 - 7,42 (3H, m), 7,46 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,00 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,29 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,98 (1F, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,6.

EJEMPLO 201

Intermedio 201a:

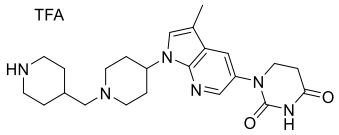
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d a partir del Intermedio 93c (62 mg, 0,19 mmol) y de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,5 mg, 0,24 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano, después 0 a 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (71 mg, 72 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 - 1,01 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,71 (3H, br d), 1,86 (2H, br d), 1,98 - 2,13 (4H, m), 2,19 (2H, br d), 2,25 (3H, s), 2,59 - 2,82 (4H, m), 2,98 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 3,93 (2H, br s), 4,56 - 4,65 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 525,6.

Intermedio 201b:

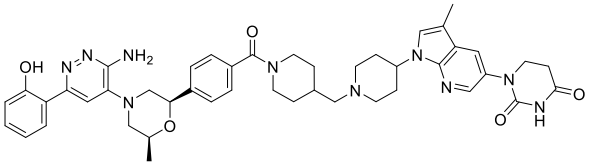
1-(3-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 201a (68 mg, 0,13 mmol), que dio el compuesto del título (118 mg, 103 %) en forma de una sal de *tetrakis*(ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,5.

EJEMPLO 201:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

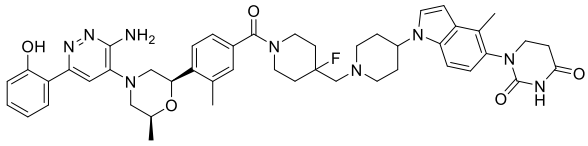


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (12 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 201b (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19 mg, 75 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,09 (2H, br s), 1,26 (3H, d), 1,68 (1H, br s), 1,86 (4H, br d), 1,97 - 2,17 (4H, m), 2,19 - 2,30 (2H, m), 2,20 - 2,25 (3H, m), 2,50 - 2,58 (1H, m), 2,63 - 2,73 (1H, m), 2,76 (3H, br t), 2,99 (3H, br d), 3,51 (1H, br d), 3,58 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,07 - 4,16 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 4,56

- 4,66 (1H, m), 4,95 (1H, br d), 6,50 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,51 - 7,55 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,6.

EJEMPLO 202:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

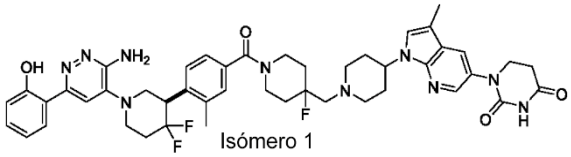


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (16 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 32g (21 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 81 % de MeOH en agua con 0,1 %) dio el compuesto del título (14 mg, 43 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,62 - 1,80 (2H, m), 1,81 - 2,09 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,37 - 2,46 (5H, m), 2,50 - 2,58 (2H, m), 2,59 - 2,83 (5H, m), 3,05 (2H, br d), 3,48 - 3,60 (5H, m), 3,69 - 3,79 (1H, m), 4,09 - 4,19 (1H, m), 4,20 - 4,37 (2H, m), 5,04 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,20 - 7,31 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,54 - 7,59 (2H, m), 7,95 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,22 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,89 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 844,6.

EJEMPLO 203:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta aún no confirmada))



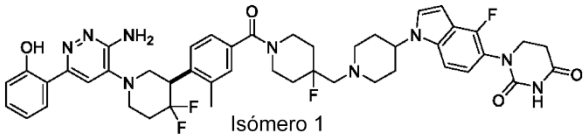
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (11 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 161a (12 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,79 (2H, m), 1,84 (3H, br d), 1,92 - 2,12 (3H, m), 2,18 - 2,33 (4H, m), 2,32 - 2,40 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,52 - 2,71 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,97 - 3,20 (4H, m), 3,38 - 3,55 (3H, m), 3,66 (1H, br d), 3,81 (2H, t), 3,88 - 4,02 (1H, m), 4,27 (1H, br s), 4,54 - 4,66 (1H, m), 6,52 (2H, s), 6,87 - 6,93 (2H, m), 7,21 - 7,31 (3H, m), 7,46 - 7,53 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,19 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,98 (1F, s), -111,11 (1F, br d), -95,47 (1F, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 865,7.

EJEMPLO 204:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta aún no confirmada))



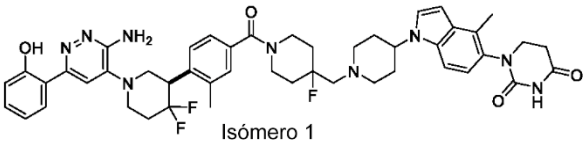
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (11 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 3g (17 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,81 (2H, m), 1,82 - 1,96 (3H, m), 2,01 (3H, br s), 2,30 (1H, br d), 2,33 - 2,49 (5H, m), 2,51 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,95 - 3,20 (4H, m), 3,39 - 3,59 (3H, m), 3,62 - 3,76 (3H, m), 3,88 - 4,02 (1H, m), 4,28 (1H, br s), 4,38 (1H, br s), 6,47 - 6,61 (3H, m), 6,86 - 6,93 (2H, m), 7,13 (1H, t), 7,21 - 7,31 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,49 (1H, br d), 7,61 (1H, br s), 7,71 (1H, s), 7,97 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,16 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -158,03 (1F, s), -130,21 (1F, s), -111,12 (1F, br d), -95,46 (1F, br d), -73,42 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 868,6.

EJEMPLO 205:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta aún no confirmada))



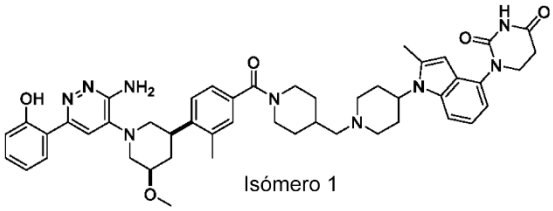
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 177i (11 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (20 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeOH/agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17 mg, 79 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,62 - 1,80 (2H, m), 1,81 - 2,08 (6H, m), 2,23 - 2,34 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 - 2,46 (5H, m), 2,58 - 2,69 (3H, m), 2,69 - 2,83 (2H, m), 2,97 - 3,20 (4H, m), 3,37 - 3,58 (5H, m), 3,66 (1H, br d), 3,74 (1H, ddd), 3,87 - 4,02 (1H, m), 4,15 - 4,40 (2H, m), 6,53 (3H, br d), 6,86 - 6,93 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,21 - 7,32 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,49 (1H, br d), 7,53 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,98 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,19 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,97 (1F, br s), -111,12 (1F, br d), -95,47 (1F, br d)*; m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 864,6.

EJEMPLO 206:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

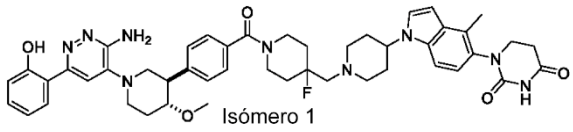
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 165a (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el

compuesto del título (27 mg, 71 %) como un sólido morado. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,20 (2H, m), 1,21 - 1,30 (1H, m), 1,55 (1H, q), 1,67 - 1,98 (5H, m), 2,28 (5H, br d), 2,40 - 2,47 (6H, m), 2,46 - 2,56 (2H, m), 2,68 - 2,86 (4H, m), 3,11 (3H, br s), 3,26 - 3,41 (4H, m, se superpone con agua residual), 3,43 - 3,49 (1H, m), 3,56 - 3,81 (4H, m), 3,85 (1H, br d), 4,29 (1H, br s), 4,49 (1H, br s), 6,16 (1H, s), 6,34 (2H, br s), 6,84 - 6,94 (3H, m), 7,05 (1H, t), 7,17 - 7,29 (3H, m), 7,42 (1H, br d), 7,50 (1H, br d), 7,61 (1H, s), 7,96 (1H, br d), 10,30 (1H, s), 13,28 - 14,96 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 840,6.

EJEMPLO 207:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,4*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 176f (14 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 32g (25 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 81 % de MeOH en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 - 1,84 (3H, m), 1,85 - 2,08 (6H, m), 2,26 - 2,46 (6H, m), 2,58 - 2,68 (2H, m), 2,68 - 2,82 (2H, m), 2,83 - 2,90 (2H, m), 3,05 (2H, br d), 3,10 - 3,19 (5H, m), 3,43 - 3,59 (3H, m), 3,59 - 3,78 (3H, m), 4,32 (2H, br t), 6,33 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,23 (1H, t),

7,39 (3H, d), 7,41 - 7,47 (2H, m), 7,50 - 7,56 (2H, m), 7,92 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,22 (1H, br s) (un protón no asignado potencialmente debido a la superposición de solventes); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,92 (1F, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 844,6.

EJEMPLO 208

Intermedio 208a:

(*R**)-(-4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

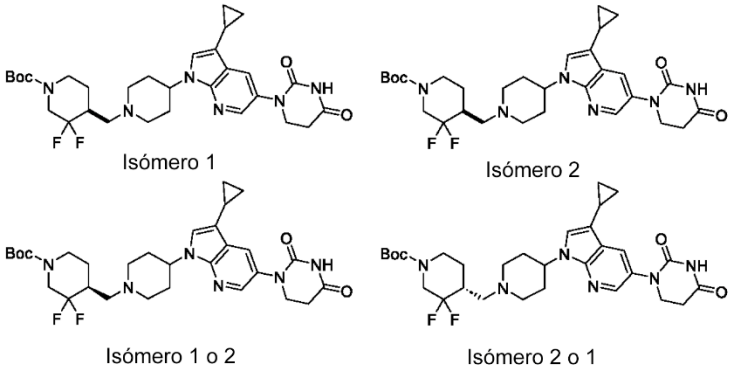
Intermedio 208b:

(*R**)-(-4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) ((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-(-4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

y

(*R*)-(-4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 141a (100 mg, 0,17 mmol) se purificó mediante SFC quiral (columna: IG 30 mm × 250 5 µm, fase móvil de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 75 ml/min; Temperatura de columna: 40 °C) para dar los compuestos del título Isómero 1 (32 mg, 32 %, >95 % ee) e Isómero 2 (30 mg, 30 %, 97 % ee) como sólidos blancos.

Intermedio 208c:

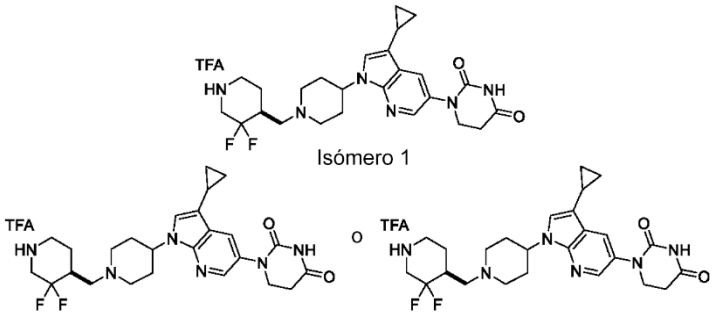
(*R**)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 208a (30 mg, 0,05 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (29 mg, 95 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético como un sólido naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,2.

EJEMPLO 208:

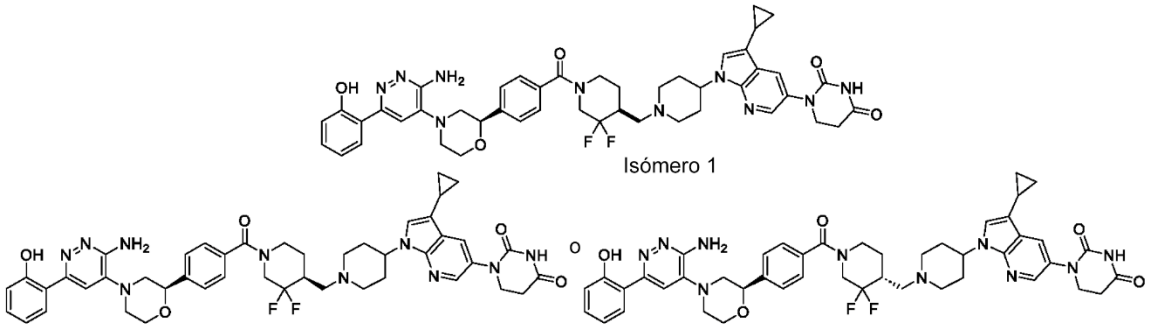
1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*estereoquímica relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

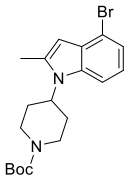


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (10 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 208c (12,40 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (4,00 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,72 (2H, m), 0,80 - 0,91 (2H, m), 1,37 - 1,49 (1H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,00 - 2,11 (3H, m), 2,26 - 2,35 (1H, m), 2,40 - 2,45(1H, m), 2,59 - 2,66 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,85 - 2,97 (2H, m), 3,02 - 3,10 (2H, m), 3,48 - 3,51 (2H, m), 3,56 - 3,61 (2H, m), 3,76 - 3,85 (3H, m), 4,02 - 4,14 (3H, m), 4,57 -4,67 (2H, m), 4,84 - 4,94 (1H, m), 6,47 (2H, s), 6,89 (2H, br d), 7,15 - 7,30 (1H, m), 7,42 (3H, br d), 7,56 (3H, br d), 7,89 - 8,00 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,00 -14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 861,4.

EJEMPLO 209

Intermedio 209a:

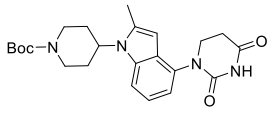
4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (525 mg, 2,5 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1397 mg, 5,00 mmol) y carbonato de cesio (2036 mg, 6,25 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h, después se añadieron otros dos equivalentes de cada 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y carbonato de cesio, y se continuó calentando durante otras 30 h. La reacción se enfrió a t.a. y se filtró para eliminar Cs_2CO_3. La torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con salmuera (5 x 80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (370 mg, 37 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,55 (9H, s), 1,83 - 1,90 (2H, m), 2,36 - 2,48 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,84 - 2,92 (2H, m), 4,24 - 4,34 (1H, m), 4,37 (2H, br d), 6,34 (1H, br s), 6,97 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,38 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 393,2.

Intermedio 209b:

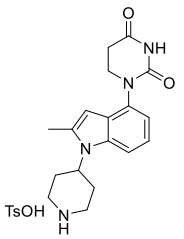
4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 8b a partir del Intermedio 209a (1 g, 2,54 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (0,710 g, 65 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,47 (9H, s), 1,72 – 1,86 (2H, m), 2,16 – 2,35 (2H, m), 2,38 – 2,48 (3H, m), 2,67 – 2,78 (2H, m), 2,84 – 3,08 (2H, m), 3,67 – 3,79 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,47 (1H, d), 6,17 (1H, s), 6,90 (1H, d), 6,97– 7,08 (1H, m), 7,41 (1H, d), 10,32 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 427,4.

Intermedio 209c:

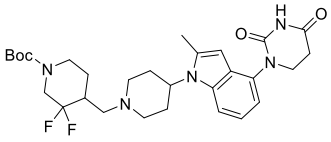
1-(2-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 35e a partir del Intermedio 209b (0,5 g, 1,17 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con Et_2O (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,550 g, 94 %) en forma de sal de ácido *p*-toluenosulfónico como un sólido gris pizarra. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 327,0.

Intermedio 209d:

4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d a partir del Intermedio 209c en DCM (2 ml) y de 3,3-difluoro-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (92 mg, 0,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (105 mg, 51 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 560,5.

Intermedio 209e:

(*R**)-4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

Intermedio 209f:

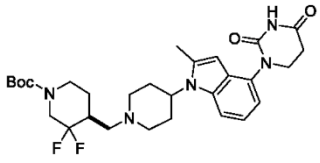
(*R**)-4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

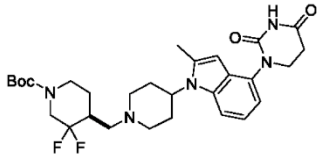
((*configuración absoluta aún no confirmada))

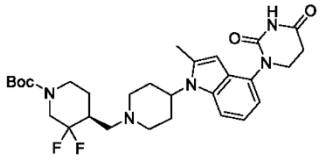
(*S*)-4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

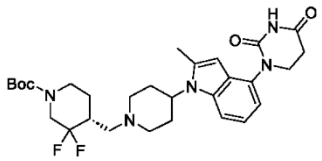
y

(*R*)-4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo









El Intermedio 209d (105 mg, 0,187 mmol) se purificó mediante SFC quiral (columna: AD-H 21 x 250 mm, 30 % de MeOH con 0,25 % de dietilamina en $scCO_2$) para

dar los compuestos del título Isómero 1, Intermedio 209e (44 mg, 44 %, 100 % ee) e Isómero 2, Intermedio 209f (42 mg, 42 %, 99 % ee) como sólidos blancos.

Intermedio 209g:

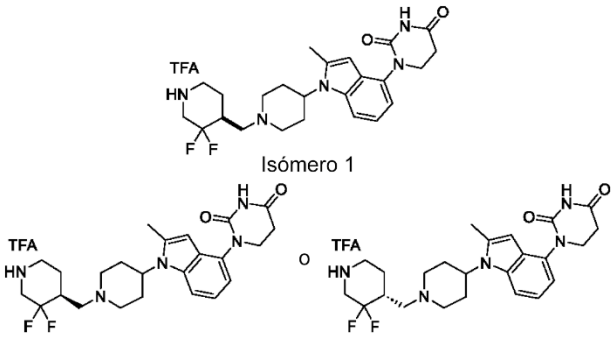
(*R**)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 209e (40 mg, 0,07 mmol) para dar el compuesto del título (40 mg, 98 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético como un sólido naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460,2.

EJEMPLO 209:

1-(1-(1-(((*S**)-1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta y relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

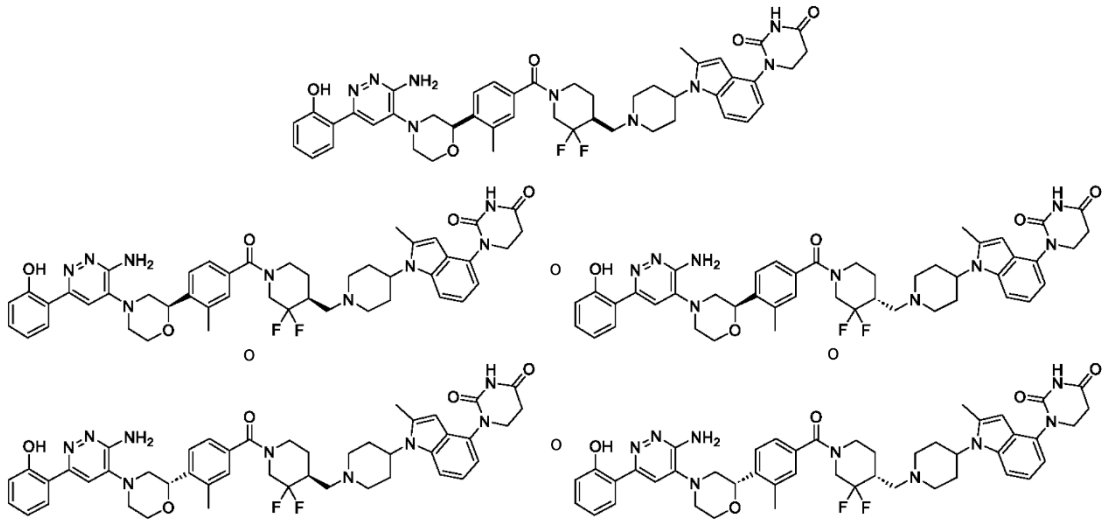
1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



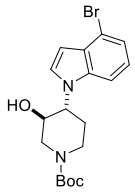
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 80e (9 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 209g (10 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (5,0 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 - 1,53 (1H, m), 1,73 - 1,86 (3H, m), 2,02 - 2,15 (2H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,44 (8H, br d), 2,57 - 2,65 (2H, m),2,68 - 2,78 (3H, m), 2,83 - 3,17 (6H, m), 3,55 (2H, br t), 3,74 (2H, br t), 4,10 (2H, br d), 4,26 (1H, br t), 4,41 - 4,75 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,44 (2H, s), 6,83 - 6,94 (3H, m), 7,00 - 7,11 (1H, m), 7,21 - 7,29 (3H, m), 7,43 - 7,51 (1H, m), 7,57 - 7,64 (2H, m), 7,96 (1H, d), 10,29 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 848,5.

EJEMPLO 210

Intermedio 210a:

(3*R*,4*R*)-4-(4-bromo-1*H*-indol-1-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo

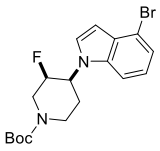
766



Se disolvió 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,02 mmol) en DMF (30 ml) y después se añadieron 4-bromo-1*H*-indol (0,772 ml, 6,02 mmol) y carbonato de cesio (4,91 g, 15,06 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y después se llevó a DCM (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró con Na_2SO_4 a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,880 g, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,53 (9H, s), 1,70 - 1,83 (1H, m), 2,03 - 2,09 (2H, m), 2,80 (1H, br t), 2,87 - 2,97 (1H, m), 3,92 - 4,01 (1H, m), 4,16 - 4,24 (1H, m), 4,29 - 4,39 (1H, m), 4,45 - 4,58 (1H, m), 6,70 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,44 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 395,2.

Intermedio 210b:

(3*R*,4*S*)-4-(4-bromo-1*H*-indol-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

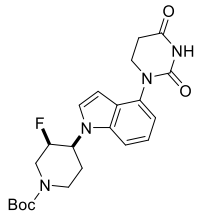


El Intermedio 210a (880 mg, 2,23 mmol) se disolvió en THF (55 ml). Después, se añadió DAST (0,382 ml, 2,89 mmol) a la solución y se agitó a t.a. durante 3 h. Después, la reacción se inactivó con cloruro de amonio y después se eliminó el solvente y se recogió

en DCM (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (461 mg, 52 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 397,3.

Intermedio 210c:

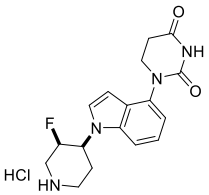
(3*R*,4*S*)-4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 210b (461 mg, 1,16 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (141 mg, 28 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M–tBu+2H]^+$ = 375,3.

Intermedio 210d:

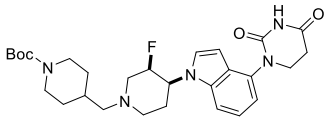
rac-1-(1-(-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución agitada de Intermedio 210c (141 mg, 0,33 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (130 mg, 60 %) del compuesto del título como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 331,3.

Intermedio 210e:

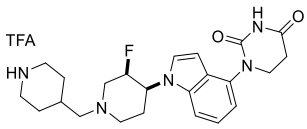
4-(-4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d a partir del Intermedio 210d (21 mg, 0,06 mmol), y de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,56 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (28,0 mg, 83 %) como una goma naranja. El material crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 528,3.

Intermedio 210f:

rac-1-(1-(-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 210e (20 mg, 0,04 mmol). El solvente se eliminó para dar el compuesto del título (20,0 mg, 81 %) en forma de sal de TFA como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 428,3.

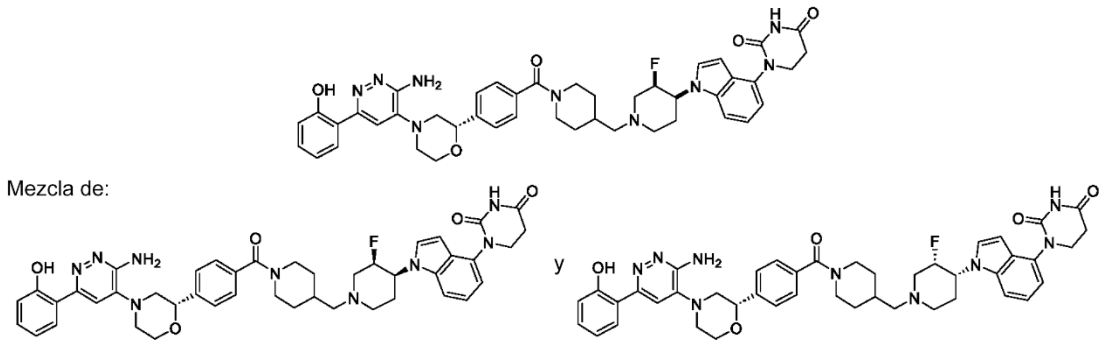
EJEMPLO 210:

1-(1-(-1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

y

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 77d (9 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 210f (14,99 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante

RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (12,0 mg, 65 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,06 - 1,19 (2H, m), 1,65 - 1,78 (1H, m), 1,83 - 1,94 (2H, m), 1,94 - 2,02 (1H, m), 2,04 - 2,16 (1H, m), 2,21 - 2,31 (2H,m), 2,31 - 2,41 (2H, m), 2,74 - 2,85 (4H, m), 2,87 - 2,97 (2H, m), 3,02 - 3,11 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,46 - 3,67 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,01 - 4,15 (2H,m), 4,44 - 4,54 (1H, m), 4,55 - 4,65 (1H, m), 4,86 - 5,03 (2H, m), 6,45 - 6,52 (3H, m), 6,85 - 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,12 - 7,19 (1H, m), 7,21 - 7,26 (1H,m), 7,40 (2H, d), 7,51 - 7,56 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,93 - 7,97 (1H, m), 10,33 (1H, s), 14,10 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 802,5.

EJEMPLO 211:

1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta y relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

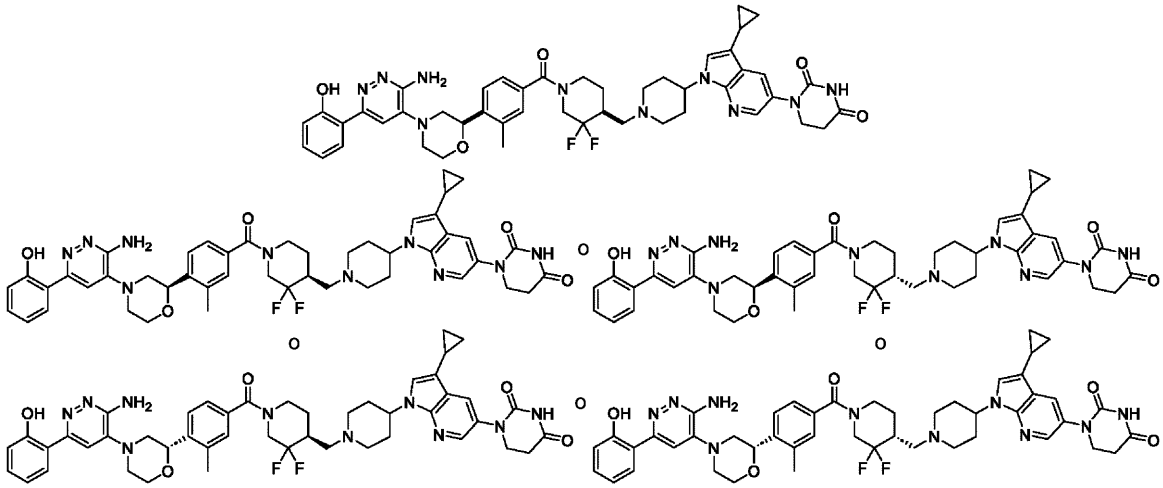
1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (9 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 208c (10,77 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (4,10 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,44 (1H, br d), 1,82 - 1,95 (3H, m), 1,96 - 2,16 (4H, m), 2,28 - 2,35 (1H, m), 2,42 (5H, s), 2,53 -2,62 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,83 - 2,97 (3H, m), 3,06 (2H, br d), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,50 - 3,58 (3H, m), 3,82 (2H, s), 4,10 (2H, br d), 4,56 - 4,68 (1H, m), 4,99 (1H,

br d), 6,43 (2H, s), 6,78 - 6,97 (2H, m), 7,22 - 7,31 (3H, m), 7,44 (1H, br s), 7,58 (2H, t), 7,90 - 8,01 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,09 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 875,5.

EJEMPLO 212

Intermedio 212a:

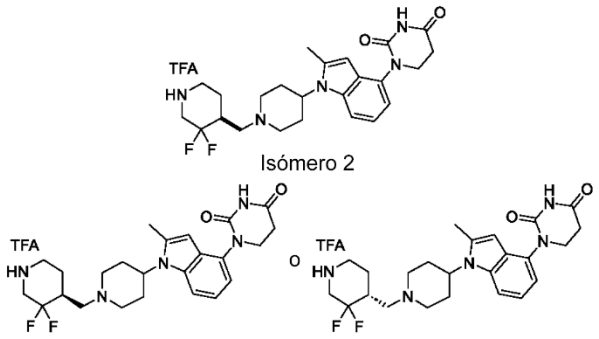
(*R**)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-1-(1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 209f (40 mg, 0,07 mmol) para dar el compuesto del título (38 mg, 93 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético como un sólido naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460,2.

EJEMPLO 212:

1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta y relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

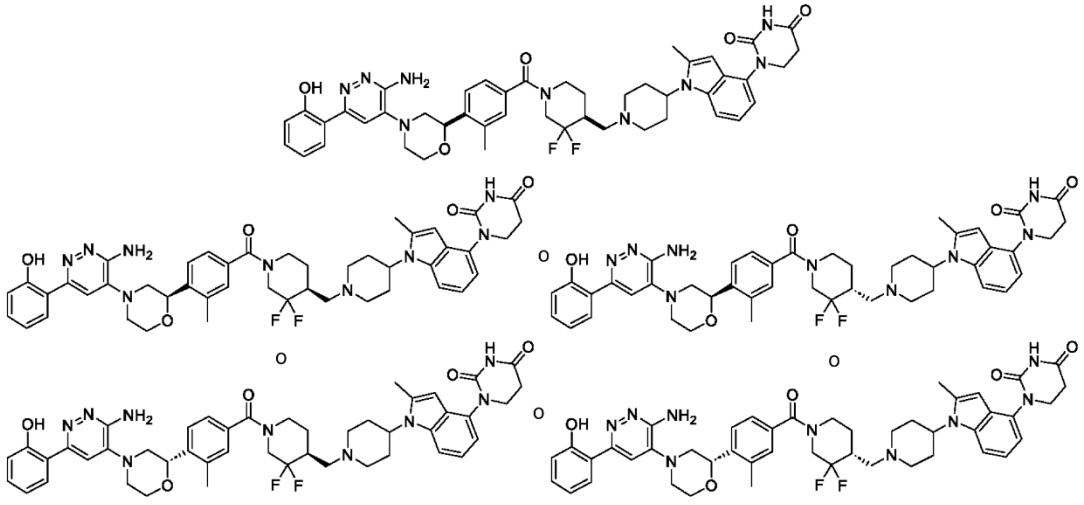
1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 80e (9 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 212a (10,18 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (10,0 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,40 – 1,56 (1H, m), 1,79 (2H, br d), 2,00 – 2,18 (2H, m), 2,30 – 2,38 (2H, m), 2,39 – 2,48 (10H, m), 2,55 – 2,62 (1H,m), 2,75 (2H, t), 2,83 – 3,10 (5H, m), 3,55 (3H, br t), 3,74 (2H, t), 4,10 (2H, br d), 4,26 (1H, br t), 4,40 – 4,80 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,44 (2H,s), 6,82 – 6,92 (3H, m), 7,04 (1H, br s), 7,21 – 7,34 (3H, m), 7,42 – 7,53 (1H, m), 7,56 – 7,65 (2H, m), 7,96 (1H, d), 10,29 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 848,5.

EJEMPLO 213:

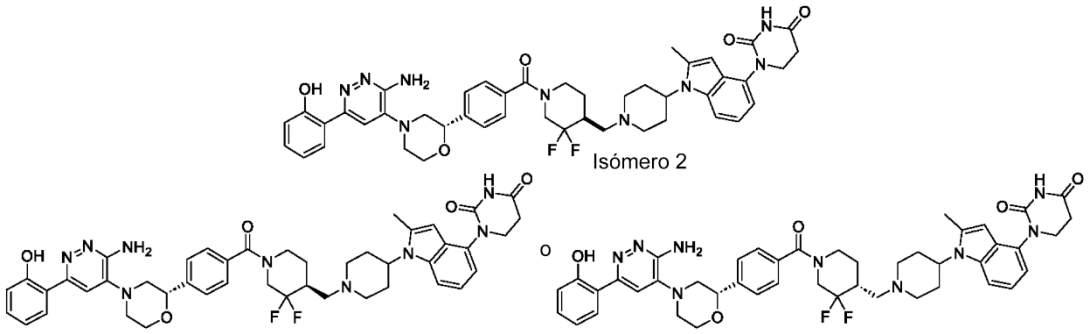
1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 77d (9 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 209h (10,54 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (14 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,79 (2H, br d), 1,99 - 2,24 (2H, m), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,39 - 2,48 (6H, m), 2,52 (3H, br s), 2,52- 2,69 (1H, m), 2,70 - 2,75 (2H, m), 2,81 (1H, br s), 2,86 - 3,00 (2H, m), 3,09 (1H, br d), 3,50 (1H, br d), 3,59 (1H, br d), 3,74 (2H, t), 4,02 - 4,15 (2H, m),4,20 - 4,31 (1H, m), 4,37 - 4,75 (1H, m), 4,91 (1H, br d), 6,16 (1H, s), 6,49 (2H, s), 6,82 - 6,93 (3H, m), 7,01 - 7,09 (1H, m), 7,20 - 7,30 (1H, m), 7,43 (3H, d), 7,57 (3H, d), 7,96 (1H, dd), 10,29 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 834,5.

EJEMPLO 214

Intermedio 214a:

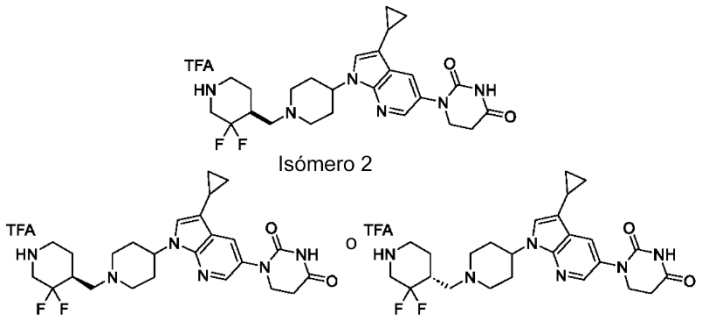
(*R**)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-(1-(3-ciclopropil-1-(1-((3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 208b (30 mg, 0,05 mmol). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (28 mg, 91 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético como un sólido naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,2.

EJEMPLO 214:

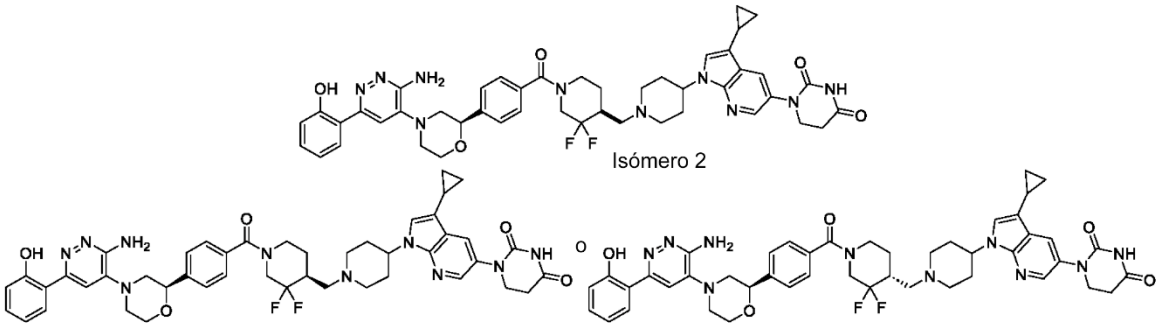
1-(1-(1-(((*R**)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-(1-(((*S*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-(((*R*)-1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

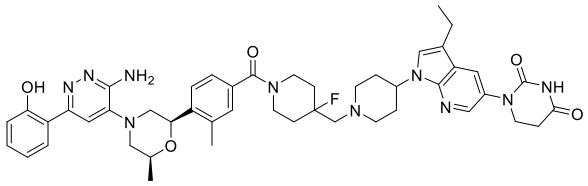


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 16i (10 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 214a (12,40 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (4,20 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, br d), 0,80 - 0,91 (2H, m), 1,39 - 1,51 (1H, m), 1,83 - 1,95 (3H, m), 1,99 - 2,10 (3H, m), 2,31 (1H, br t), 2,37 - 2,47 (2H, m), 2,57 - 2,62 (1H, m), 2,73 - 2,83 (4H, m), 2,87 - 2,98 (3H, m), 3,04 - 3,13 (2H, m), 3,47 - 3,52 (2H, m), 3,56 - 3,62 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,03 - 4,12 (2H, m), 4,62 (1H, br s), 4,90 (1H, br d), 6,48 (2H, s), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,17 - 7,29

(1H, m), 7,40 - 7,47 (3H, m), 7,56 (3H, br d), 7,91 - 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 13,97 - 14,55 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 861,5.

EJEMPLO 215:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

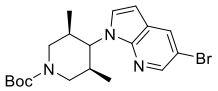


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 usando el Intermedio 149f (60 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 132e (40 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 16 a 36 % de MeCN en agua con 0,08 % de NH_4CO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 – 1,30 (6H, m), 1,61 – 1,79 (2H, m), 1,81 – 1,88 (3H, m), 1,98 (1H, s), 2,02 – 2,14 (2H, m), 2,31 – 2,40 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,55 – 2,57 (1H, m), 2,62 (1H, s), 2,63 – 2,72 (3H, m), 2,74 – 2,82 (3H, m), 3,05 (2H, d), 3,15 (1H, s), 3,21 – 3,30 (1H, m), 3,42 – 3,60 (3H, m), 3,75 – 3,90 (2H, m), 4,08 – 4,20 (1H, m), 4,35 (1H, s), 4,50 – 4,80 (1H, m), 4,92 – 5,11 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,80 – 6,99 (2H, m), 7,12 – 7,38 (3H, m), 7,39 – 7,72 (3H, m), 7,85 – 8,02 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,23 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,91; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 216

Intermedio 216a:

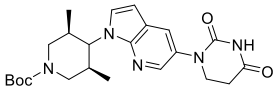
(3*S*,5*R*)-4-(5-bromo-1*H*-indol-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 126a usando (3*S*,5*R*)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,30 g, 10,0 mmol, mezcla de diastereómeros) y 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,95 g, 20,1 mmol) en xilenos (20 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeOH en agua con 0,4 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (2,00 g, 48 %) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,45 (6H, dd), 1,44 (9H, s), 2,22 (1H, dt), 2,69 (1H, d), 2,99 (1H, d), 3,35 (1H, s), 3,87 (1H, s), 3,97 – 4,37 (1H, m), 5,34 (1H, s), 6,53 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,32 (1H, d). *m*/*z* (ES^+); $[M+H]^+$ = 408,1.

Intermedio 216b:

(3*S*,5*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

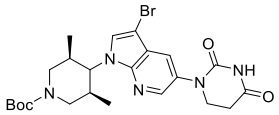


Preparado de una manera análoga al Intermedio 126b usando el Intermedio 216a (1,30 g, 3,18 mmol), agitando a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a

10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,25 g, 89 %) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,47 (6H, dd), 1,44 (9H, s), 2,21 (1H, dt), 2,75 (2H, t), 2,88 – 3,16 (1H, m), 3,33 (4H, m), 3,83 (3H, td), 3,98 – 4,16 (1H, m), 6,55 (1H, d), 7,95 (1H, td), 8,24 (1H, d), 10,41 (1H, d); *m*/*z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 442,2.

Intermedio 216c:

(3*S*,5*R*)-4-(3-bromo-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

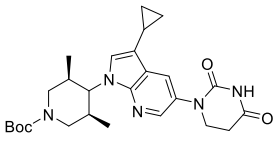


Se añadió NBS (0,524 g, 2,94 mmol) al Intermedio 216b (1,30 g, 2,94 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,25 g, 82 %) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,49 (6H, t), 1,45 (9H, s), 2,12 – 2,32 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,02 (2H, m), 3,87 (2H, dd), 4,04 (2H, q), 5,43 (1H, s), 7,87 (1H, dd), 8,23 (1H, s), 8,34 (1H, d), 10,46 (1H, d); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 519,8.

Intermedio 216d:

(3*S*,5*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

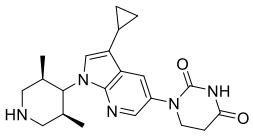
781



Se añadió K_3PO_4 (1,53 g, 7,21 mmol) a $Pd(dppf)Cl_2$ (0,157 g, 0,24 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,413 g, 4,80 mmol) e Intermedio 216c (1,25 g, 2,40 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,00 g, 86 %) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,46 (6H, t), 0,61 – 0,72 (1H, m), 0,73 – 0,92 (4H, m), 1,09 – 1,29 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,96 (1H, td), 2,18 (1H, dd), 2,76 (2H, t), 3,01 (1H, m), 3,84 (3H, dd), 4,10 (1H, q), 5,33 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 8,18 (1H, dd), 10,40 (1H, s); *m*/*z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 481,9.

Intermedio 216e:

1-(3-ciclopropil-1-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución del Intermedio 216d (840 mg) en DCM (4,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE para dar el compuesto del título (800 mg, 93 %) como un sólido rojo, sal de TFA y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ

0,43 – 0,59 (6H, m), 0,77 (2H, d), 0,86 – 0,95 (2H, m), 1,11 (1H, s), 2,77 (2H, t), 3,14 (4H, d), 3,40 (1H, d), 3,85 (2H, t), 4,54 (1H, m), 5,42 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,01 (1H, t), 8,23 (1H, d), 8,79 (1H, s), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 382,1.

Intermedio 216f:

4-(((3*S*,4*s**,5*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

((*configuración relativa aún no confirmada))

y

Intermedio 216g:

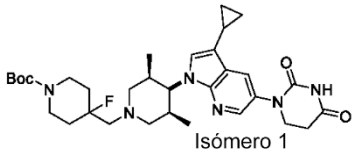
4-(((3*S*,4*s**,5*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

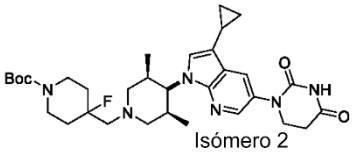
4-(((3*S*,4*s*,5*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

y

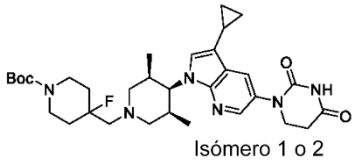
4-(((3*S*,4*r*,5*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



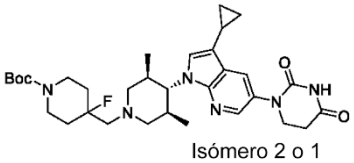
Isómero 1



Isómero 2



Isómero 1 o 2



Isómero 2 o 1

Preparado de una manera análoga al Intermedio 6g usando el Intermedio 6f (1,53 g, 4,19 mmol) y el Intermedio 216e (0,80 g, 2,10 mmol), agitando a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) y HPLC preparativa (columna: CHIRALPAKIG3; isocrático: 60 % de hexanos, 20 % de DCM, 20 % de EtOH con 0,1 % de dietilamina; tasa de flujo: 1,0 ml/min) dio el Intermedio 216f (50 mg, 4 %) que se eluyó primero de la columna y el Intermedio 216g (125 mg, 10 %) que se eluyó segundo de la columna como sólidos amarillos. Intermedio 216f: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,37 – 0,51 (6H, m), 0,69 (2H, s), 0,80 – 0,91 (4H, m), 1,23 – 1,28 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,58 – 1,69 (2H, m), 1,79 – 1,89 (2H, m), 1,95 (1H, s), 2,03 – 2,20 (3H, m), 2,59 (2H, d), 2,76 (2H, t), 2,99 – 3,04 (2H, m), 3,69 – 3,79 (2H, m), 3,84 (2H, t), 4,03 (1H, s), 7,39 – 7,48 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 597,2. Intermedio 216g: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,39 – 0,53 (6H, m), 0,70 – 0,75 (2H, m), 0,83 – 0,96 (4H, m), 1,24 – 1,28 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,56 – 1,69 (2H, m), 1,80 – 1,90 (2H, m), 1,94 – 2,04 (1H, m), 2,26 – 2,38 (2H, m), 2,46 (1H, d), 2,70 (1H, d), 2,73 – 2,78(3H, m), 3,05 (2H, s), 3,75 (2H, d), 3,84 (2H, t), 5,29 (1H, t), 7,54 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 597,2.

EJEMPLO 216:

1-(1-((3*S*,4*S**,5*R*)-1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta y relativa aún no confirmada))

1-(1-((3*S*,4*S*,5*R*)-1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

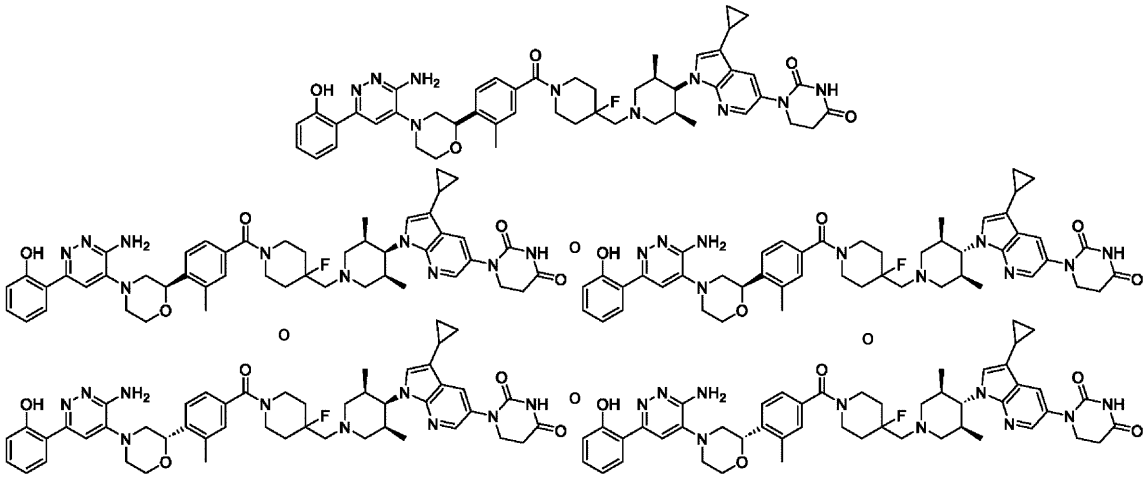
1-(1-((3*S*,4*R*,5*R*)-1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*,5*R*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*,5*R*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

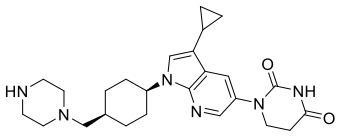


Se añadió TFA (1 ml) a una solución del Intermedio 216f (40 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró a presión reducida. Una mezcla del Intermedio 55j (27 mg, 0,07 mmol), HATU (26 mg, 0,07 mmol) y DIPEA (0,035 ml) en DMF (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se añadió al residuo de la primera reacción y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 41 a 60 % de MeCN en agua con 0,08 % de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH, tasa de flujo: 60 ml/min) dio el compuesto del título (13,2 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,43 (6H, d), 0,69 – 0,79 (2H, m), 0,83 – 0,97 (2H, m), 1,73 (2H, d), 1,99 (3H, tt), 2,27 – 2,38 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, d), 2,68 – 2,80 (6H, m), 2,87 (2H, tt), 3,13 (2H, s), 3,54 (3H, t), 3,84 (2H, t), 4,10 (2H, d), 4,27 (1H, s), 4,94 – 5,04 (1H, m), 5,29 (1H, t), 6,45 (2H, s), 6,88 (2H, ddd), 7,18 – 7,32 (3H, m), 7,52 – 7,61 (3H, m), 7,95 (2H, dd), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,21 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): δ -157,485. *m*/*z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 885,6.

EJEMPLO 217

Intermedio 217a:

1-(3-ciclopropil-1-((1*s*,4*s*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (1 ml) a una solución del Intermedio 118d (130 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido amarillo y sal de TFA. *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 451,2.

EJEMPLO 217:

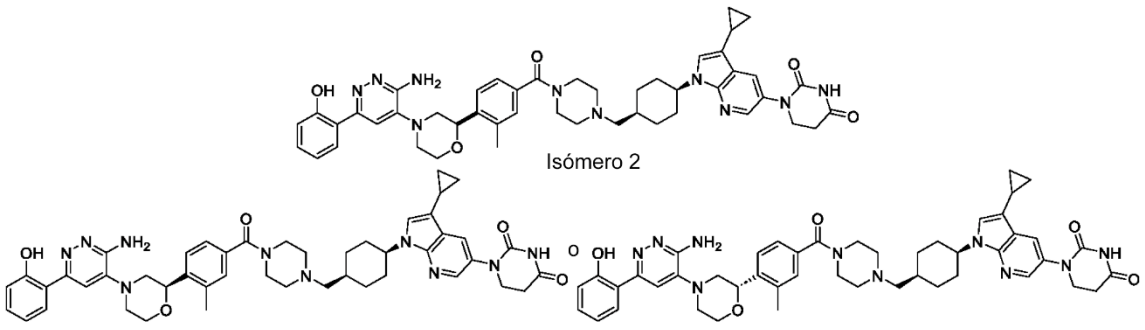
1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

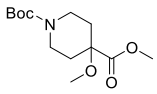


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 usando el Intermedio 55j (22 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 217a (40 mg, 0,09 mmol). La mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con 2 % de NH_4OH ac. (3 x 10 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 41 a 60 % de MeCN en agua con 0,08 % de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 – 0,70 (2H, m), 0,81 – 0,91 (2H, m), 1,03 – 1,31 (1H, m), 1,66 (4H, d), 1,73 – 1,84 (2H, m), 1,85 – 2,02 (4H, m), 2,41 (5H, s), 2,47 (3H, d), 2,77 (2H, t), 2,80 – 2,92 (2H, m), 3,26 (1H, s), 3,53 (3H, t), 3,64 (2H, s), 3,81 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,57 – 4,70 (1H, m), 4,97 (1H, dd), 6,45 (2H, s), 6,87 (2H, ddd), 7,20 – 7,29 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,90 – 7,99 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 839,6.

EJEMPLO 218

Intermedio 218a:

4-metil 4-metoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo)

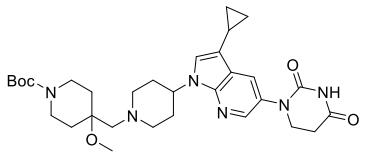


Se añadió 4-metil 4-metoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (500 mg, 2,04 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (408 mg, 10,2 mmol) y yodometano (1,01 g, 7,13 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título

(400 mg, 81 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 (9H, s), 1,63 – 1,85 (4H, m), 2,96 – 3,06 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,59 – 3,67 (5H, m); *m*/*z* (ES$^+$) $[M–Boc+2H]^+$ =174.

Intermedio 218b:

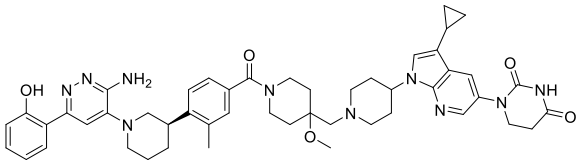
4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 218a (150 mg, 0,55 mmol) se añadió a DIBAL-H (1,65 ml, 1,65 mmol) en DCM (5 ml) en nitrógeno a –60 °C. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), secuencialmente se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 x 5 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (2 ml), Intermedio 71a (131 mg, 0,37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas. Na_2CO_3 ac. sat. (15 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 14 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (80 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 (2H, d), 0,83 (2H, d), 1,39 (9H, s), 1,59 (6H, d), 1,67 – 1,80 (6H, m), 2,22 – 2,43 (7H, m), 2,75 (4H, t), 3,79 (2H, d), 4,56 (2H, d), 7,43 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, s), 10,38 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =581,0.

EJEMPLO 218:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (25 mg, 0,14 mmol) a una solución del Intermedio 218b (55 mg, 0,09 mmol) en MeCN (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF (2 ml), Intermedio 12g (60 mg, 0,15 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (0,077 ml, 0,045 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 25 a 33 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (10,0 mg, 7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 – 0,71 (2H, m), 0,77 – 0,90 (2H, m), 1,53 – 1,61 (2H, s), 1,79 – 1,85 (5H, d), 1,86 – 1,95 (4H, m), 1,99 – 2,13 (3H, m), 2,34 (2H, t), 2,45 – 2,51 (3H, s), 2,71 (2H, s), 2,76 (3H, t), 2,86 (1H, t), 3,06 (3H, d), 3,16 (3H, s), 3,25 (2H, d), 3,48 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,81 (2H, t), 4,14 (1H, s), 4,58 (1H, s), 6,30 (2H, s), 6,88 (2H, t), 7,18 – 7,28 (3H, m), 7,36 – 7,50 (1H, m), 7,45 (1H, S) 7,57 (1H, s), 7,94 (2H, dd), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,4.

Ejemplo 219

Intermedio 219a:

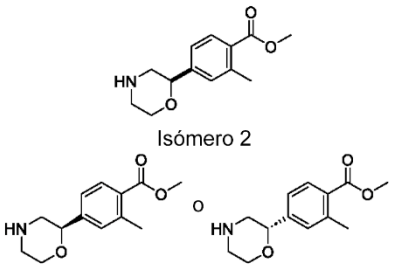
(*R**)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-2-metil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 49e a partir del Intermedio 49d (1,1 g, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,750 g, 94 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,40 – 2,46 (1 H, m), 2,48 – 2,50 (4 H, m), 2,67 – 2,74 (2 H, m), 2,89 – 2,94 (1 H, m), 3,53 – 3,60 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 3,83 – 3,88 (1 H, m), 4,35 – 4,40 (1 H, m), 7,21 – 7,27 (2 H, m), 7,74 – 7,79 (1 H, m); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 236,0.

Intermedio 219b:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (Isómero 2)

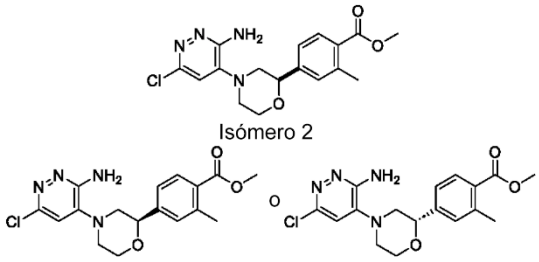
((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

o

791

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 219a (750 mg, 3,19 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (731 mg, 3,51 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1000 mg, 86 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,52 (3 H, s), 2,77 – 2,85 (1 H, m), 3,33 – 3,37 (2 H, m), 3,48 – 3,53 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,92 – 3,98 (1 H, m), 4,03 – 4,08 (1 H, m), 4,80 – 4,85 (1 H, m), 6,35 (2 H, s), 6,95 (1 H, s), 7,32 – 7,41 (2 H, m), 7,82 (1 H, d); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 363,3.

Intermedio 219c:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

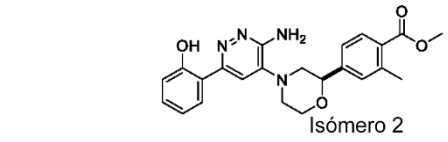
(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

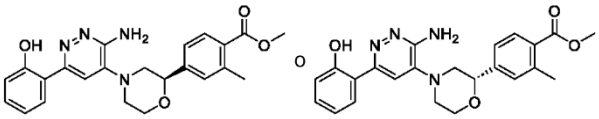
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 219b (990 mg, 2,73 mmol). La mezcla de reacción se vertió en agua (75 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (800 mg, 69,7 %) como sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,54 (3 H, s), 2,70 – 2,77 (1 H, m), 2,84 – 2,93 (1 H, m), 3,46 (1 H, d), 3,53 – 3,59 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 4,00 – 4,13 (2 H, m), 4,84 – 4,89 (1 H, m), 6,49 (2 H, s), 6,82 – 6,90 (2 H, m), 7,20 – 7,25 (1 H, m), 7,36 – 7,43 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 7,91 – 7,96 (1 H, m), 14,20 (1 H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =421,0.

Intermedio 219d:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

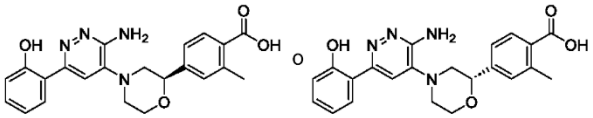
Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoico



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 219c (800 mg, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se acidificó con 1 M de HCl ac. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 72,4 %) como sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,54 (3 H, s), 2,75 – 2,84 (1 H, m), 2,91 – 3,01 (1 H, m), 3,49 – 3,68 (2 H, m), 3,97 – 4,16 (2 H, m), 4,83 – 4,89 (1 H, m), 6,71 – 6,98 (4 H, m), 7,25 – 7,32 (1 H, m), 7,33 – 7,41 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,77 – 7,87 (2 H, m), (no se observaron dos protones intercambiables); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =407,1.

EJEMPLO 219:

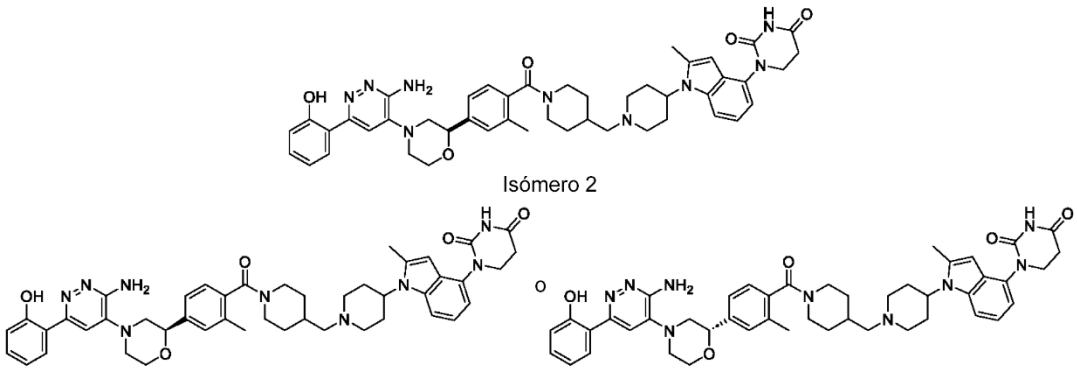
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

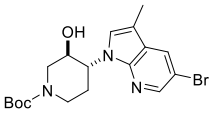


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 219d (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 22d (41,7 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de agua en MeCN con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,93 – 1,16 (2 H, m), 1,65 – 1,79 (3 H, m), 1,80 – 1,95 (2 H, m), 2,07 – 2,16 (2 H, m), 2,18 – 2,31 (5 H, m), 2,38 – 2,47 (5 H, m), 2,71 – 2,91 (5 H, m), 2,95 – 3,05 (3 H, m), 3,34 – 3,35 (1 H, m),3,44 – 3,59 (2 H, m), 3,70 – 3,76 (2 H, m), 4,00 – 4,12 (2 H, m), 4,18 – 4,28 (1 H, m), 4,52 – 4,61 (1 H, m), 4,82 (1 H, d), 6,15 (1 H, s), 6,48 (2 H, s), 6,83 – 6,92 (3 H, m), 7,00 – 7,06 (1 H, m), 7,10 – 7,26 (2 H, m), 7,29 – 7,38 (2 H, m), 7,45 (1 H, d), 7,57 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 10,30 (1 H, s), 14,22 (1 H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812.

EJEMPLO 220

Intermedio 220a:

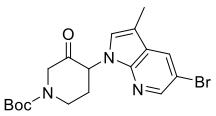
(3*R*,4*R*)-4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 210a usando 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (4,91 g, 24,6 mmol), 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4,00 g, 19,0 mmol) y Cs_2CO_3 (9,26 g, 28,4 mmol), agitando a 100 °C durante 90 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de acetona en hexanos y 0 a 70 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (4,35 g, 55 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 (9H, s), 1,77 – 1,84 (1H, m), 1,90 – 1,98 (1H, m), 2,22 (3H, d), 2,53 – 2,77 (1H, m), 2,78 – 3,01 (1H, m), 3,88 (1H, tt), 3,95 – 4,07 (1H, m), 4,16 (1H, br s), 4,50 (1H, ddd), 5,08 (1H, d), 7,51 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,22 (1H, d); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 410,3.

Intermedio 220b:

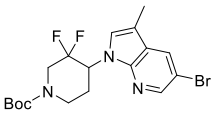
4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-il)-3-oxopiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Se añadió DMP (5,38 g, 12,7 mmol) a una solución del Intermedio 220a (4,34 g, 10,6 mmol) en DCM (53 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 horas. $Na_2S_2O_3$ ac. sat. -$NaHCO_3$ ac. sat. (1:1, 80 ml) se añadieron y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió un rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 (9H, s), 2,23 - 2,32 (4H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 3,56 (1H, br d), 4,03 - 4,17 (2H, m), 4,29 (1H, br d), 5,69 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,23 (1H, d); *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 408,2.

Intermedio 220c:

4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

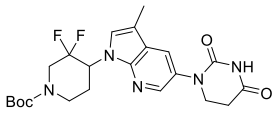


Se añadió DAST (6,99 ml, 52,9 mmol) a una solución del Intermedio 220b (4,32 g, 10,6 mmol) en DCM (81 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a t.a. durante 3 horas. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,29 g, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 (9H, s), 1,93 – 2,05 (1H,

m), 2,23 – 2,40 (4H, m), 3,07 – 3,30 (1H, m), 3,39 – 3,73 (1H, m), 4,06 – 4,44 (2H, m), 5,38 – 5,54 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,31 (1H, d); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 430,3.

Intermedio 220d:

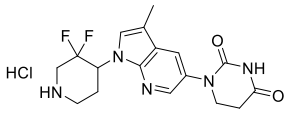
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 93b usando el Intermedio 220c (2,29 g, 5,32 mmol), agitando a 95 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 de EtOAc—EtOH] en hexanos) dio un producto impuro. La trituración con DCM–hexanos (1:2) y el secado *in vacuo* dieron el compuesto del título (0,64 g, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,96 (1H, br dd), 2,24 - 2,38 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,05 - 3,28 (1H, m), 3,38 - 3,73 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,06 - 4,44 (2H, m), 5,39 - 5,56 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 464,4.

Intermedio 220e:

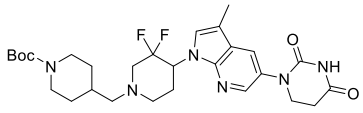
rac-1-(1-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (6,80 ml, 27,2 mmol) a una solución del Intermedio 220d (0,63 g, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (10,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 150 minutos y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino y sal de HCl. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió un rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,17 – 2,33 (4H, m), 2,52 – 2,64 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,32 – 3,48 (2H, m), 3,82 (3H, t), 3,87 – 3,95 (1H, m), 5,56 – 5,81 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,65 (1H, br s), 10,39 (1H, s), 10,48 (1H, br s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 364,2.

Intermedio 220f:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

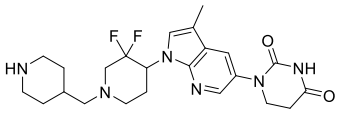


Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d usando el Intermedio 220e (544 mg, 1,36 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (348 mg, 1,63 mmol) en DMF (9,1 ml). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (748 mg, 98 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,93 – 1,05 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,64 – 1,80 (3H, m),

1,93 (1H, br d), 2,27 (3H, d), 2,29 – 2,44 (4H, m), 2,53 – 2,63 (1H, m), 2,64 – 2,81 (4H, m), 3,01 (1H, br d), 3,19 – 3,29 (1H, m), 3,83 (2H, t), 3,94 (2H, br d), 5,13 – 5,31 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, s).; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 561,3.

Intermedio 220g:

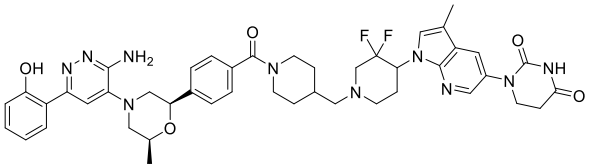
rac-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



2 M de H_2SO_4 ac. (3,6 ml) se añadió a una solución del Intermedio 220f (200 mg, 0,36 mmol) en THF (3,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h. DCM—IPA (3:1, 20 ml) se añadió seguido de K_2CO_3 ac. sat. (20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM-IPA (3:1, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (136 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,99 - 1,11 (2H, m), 1,62 - 1,75 (3H, m), 1,90 - 1,97 (1H, m), 2,26 - 2,34 (5H, m), 2,38 (2H, br t), 2,47 - 2,61 (3H, m), 2,77 (2H, t), 2,98 (3H, br d), 3,22 (1H, br t), 3,83 (2H, t), 5,12 - 5,33 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,20 (1H, d), 9,85 - 10,83 (1H, m), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 461,4.

EJEMPLO 220:

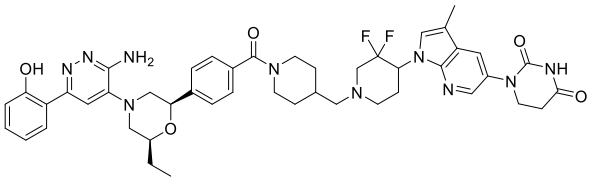
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 220g (31 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 65e (30 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (45,7 mg, 80 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br d), 1,27 (3H, d), 1,60 - 2,00 (4H, m), 2,27 (3H, d), 2,33 - 2,46 (4H, m), 2,53 - 2,65 (2H, m), 2,70 (1H, br t), 2,77 (3H, t), 2,97 - 3,15 (2H, m), 3,20 - 3,30 (1H, m), 3,47 - 3,72 (3H, m), 3,83 (2H, t), 4,08 - 4,19 (1H, m), 4,36 - 4,63 (1H, m), 4,95 (1H, dd), 5,13 - 5,34 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,80 - 6,94 (2H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,91 - 7,99 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,6.

EJEMPLO 221:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

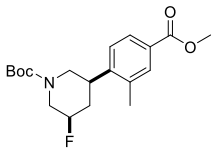


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 220g (30 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 163f (30 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (37,6 mg, 67 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,04 - 1,17 (2H, m), 1,55 - 1,94 (6H, m), 2,25 (3H, d), 2,29 - 2,42 (4H, m), 2,52 - 2,70 (3H, m), 2,71 - 2,86 (3H, m), 2,93 - 3,13 (2H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 3,43 - 3,69 (3H, m), 3,81 (2H, t), 3,86 - 3,94 (1H, m), 4,44 (1H, br s), 4,93 (1H, dd), 5,12 - 5,29 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,94 (2H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,46 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 863,6.

EJEMPLO 222

Intermedio 222a:

(3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

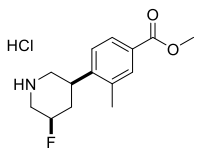


El Intermedio 61c (776 mg, 2,22 mmol) se agitó en DCM (10,2 ml) a 0 °C, se añadió DAST (0,88 ml, 6,66 mmol) y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. y se agitó

durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (407 mg, 52 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,43 (9H, s), 1,89 - 2,06 (1H, m), 2,24 (1H, br d), 2,37 - 2,43 (3H, m), 2,66 - 2,94 (2H, m), 3,01 (1H, br t), 3,78 - 3,92 (4H, m), 4,16 - 4,33 (1H, m), 4,56 - 4,76 (1H, m), 7,44 - 7,51 (1H, m), 7,77 - 7,82 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+Na]$^+$ = 374,1.

Intermedio 222b:

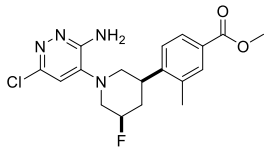
4-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de *rac*-metilo



Al Intermedio 222a (407 mg, 1,16 mmol) se añadió 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,90 ml, 11,58 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a t.a. durante 2 h. Después, se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (326 mg, 98 %) como una sal de HCl, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 252,1.

Intermedio 222c:

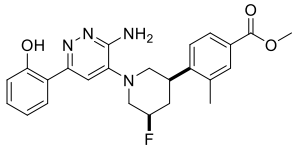
4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de *rac*-metilo



Al Intermedio 222b (326 mg, 1,14 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (355 mg, 1,70 mmol) se añadieron butan-1-ol (0,34 ml) y DIPEA (0,79 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 125 °C. Una vez finalizada, la mezcla cruda se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (347 mg, 81 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,78 - 1,88 (1H, m), 2,28 - 2,36 (1H, m), 2,40 - 2,43 (3H, m), 2,66 - 2,72 (1H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 3,33 - 3,38 (2H, m), 3,76 - 3,81 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,95 - 5,17 (1H, m), 6,19 - 6,34 (2H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m), 7,50 - 7,55 (1H, m), 7,74 - 7,82 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 379,1.

Intermedio 222d:

4-((3*R*,5*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de *rac*-metilo



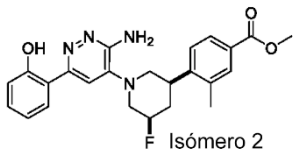
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 222c (352 mg, 0,93 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)borónico (192 mg, 1,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (314 mg, 77 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,81 - 1,94 (1H,

m), 2,30 - 2,39 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,72 - 2,90 (2H, m), 3,34 - 3,47 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 - 3,90 (1H, m), 5,02 - 5,22 (1H, m), 6,34 - 6,45 (2H, m), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,51 - 7,57 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,73 - 7,82 (2H, m), 7,89 -7,97 (1H, m), 13,77 - 14,24 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$= 437,7.

Intermedio 222e:

4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



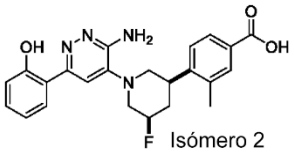
Isómero 2

El Intermedio 222d (314 mg, 0,72 mmol) se disolvió en diclorometano. La solución resultante se purificó usando las siguientes condiciones de SFC: Columna: ChiralPak IA 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: 100 % de CO_2, Fase móvil B: MeOH con 0,2 % de NH_4OH; isocrático 60 %, fase móvil B; tasa de flujo: 75 ml/minuto; BPR: 120 bar; Temperatura de columna: 40 °C para proporcionar el compuesto del título que se eluyó segundo de la columna (122 mg, 30 %, 99 % ee) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$= 437,7.

Intermedio 222f:

Ácido 4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



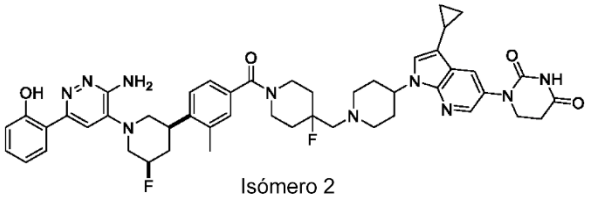
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 1f a partir del Intermedio 222e (122 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida y se acidificó usando 4 M de HCl en 1,4-dioxano a pH ~3 cuando se formó un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para rendir el compuesto del título (116 mg, 98 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^-) $[M–H]^-$ = 421,1.

EJEMPLO 222:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

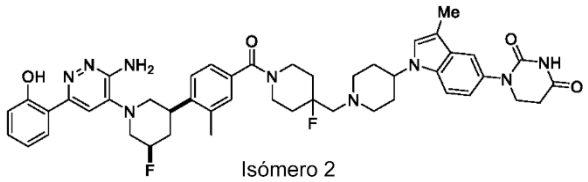
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 20g (13,1 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,2 mg, 98 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,67 (2H, m), 0,80 - 0,86 (2H, m), 0,92 - 0,94 (3H, m), 1,66 - 1,74 (1H, m), 1,80

(2H, br d), 1,83 - 1,87 (1H, m), 1,87 - 1,93 (2H, m), 1,93 - 2,00 (1H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,29 - 2,38 (3H, m), 2,39 - 2,41 (3H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,73 - 2,77 (2H, m), 2,84 - 2,89 (1H, m), 2,99 - 3,06 (2H, m), 3,08 - 3,22 (1H, m), 3,33 - 3,44 (2H, m), 3,44 - 3,60 (1H, m), 3,76 - 3,83 (2H, m), 3,84 - 3,92 (1H, m), 4,11 - 4,30 (1H, m), 4,51- 4,63 (1H, m), 5,00 - 5,24 (1H, m), 6,39 (2H, s), 6,83 - 6,89 (2H, m), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,41 - 7,48 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,91 - 7,98 (2H, m), 8,13 - 8,18 (1H, m), 10,37 (1H, br s), 14,1 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 223:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

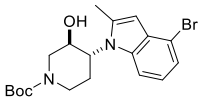
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 1k (21,2 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,2 mg, 66 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,93 (1H, d), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,83 - 1,89 (3H, m), 1,90 - 1,99 (3H, m), 2,19 - 2,24 (3H, m), 2,32 - 2,42 (6H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,69 - 2,73 (2H, m), 2,75 - 2,80 (1H, m), 2,82 - 2,89 (1H, m), 2,98 - 3,05 (2H, m), 3,08 - 3,21 (1H, m), 3,21 - 3,29 (1H,

m), 3,33 - 3,44 (2H, m), 3,45 - 3,60 (1H, m), 3,75 (2H, t), 3,85 - 3,93 (1H, m), 4,19 - 4,30 (2H, m), 5,04 - 5,22 (1H, m), 6,39 (2H, s), 6,83 - 6,90 (2H, m), 7,00 - 7,09 (1H, m), 7,17 - 7,27 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,42 - 7,51 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,89 - 8,00 (1H, m), 10,22 (1H, s), 14,13 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 846,4.

EJEMPLO 224

Intermedio 224a:

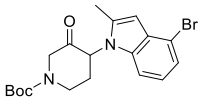
(3*R*,4*R*)-4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 210a, usando 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (13,3 g, 66,6 mmol), 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (7,00 g, 33,3 mmol) y Cs_2CO_3 (21,7 g, 66,6 mmol), agitando a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título impuro (8,505 g) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 409,3.

Intermedio 224b:

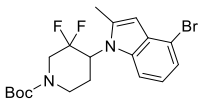
4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-oxopiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 220b usando el Intermedio 224a (8,50 g) y DMP (8,51 g, 20,8 mmol), agitando a t.a. durante 6 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos y 0 a 100 % de DCM en hexanos, después de 0 a 30 % de EtOAc en DCM) dieron el compuesto del título (3,57 g, 26 % en 2 etapas) como una espuma amarillenta. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,54 (9H, s), 2,27 - 2,35 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,56 - 2,70 (1H, m), 3,48 (1H, br s), 4,04 (1H, d), 4,18 - 4,42 (1H, m), 4,62 (1H, br d), 4,94 (1H, dd), 6,39 (1H, s), 6,85 (1H, br d), 6,95 (1H, t), 7,24 (1H, d); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 407,3.

Intermedio 224c:

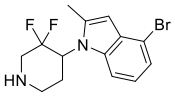
4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 220c usando el Intermedio 224b (2,50 g, 6,14 mmol) y DAST (3,24 ml, 24,6 mmol), agitando a 0 °C durante 1 hora y a t.a. durante 3 h. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,82 g, 69 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,54 (9H, s), 1,87 - 1,98 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,84 - 2,97 (1H, m), 3,00 - 3,10 (1H, m), 3,10 - 3,28 (1H, m), 4,34 - 4,65 (3H, m), 6,40 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,43 - 7,52 (1H, m), el producto está presente como mezcla de rotámeros mediante NMR (~3:1), los datos de ^{1}H NMR representan el rotámero principal; *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 429,1.

Intermedio 224d:

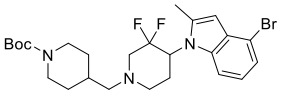
rac-4-bromo-1-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (10,5 ml, 42,1 mmol) a una solución del Intermedio 224c (1,81 g, 4,22 mmol) en 1,4-dioxano (10,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se basificó con K_2CO_3 ac. sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,16 g, 84 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,83 - 1,90 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,68 (1H, br s), 2,74 - 2,86 (2H, m), 2,95 - 3,07 (2H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 4,69 - 4,84 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,95 (1H, t), 7,18 - 7,20 (1H, m), 7,63 (1H, dd), el producto está presente como mezcla de rotámeros mediante NMR (~4:1), los datos de ^{1}H NMR representan el rotámero principal; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 329,0.

Intermedio 224e:

4-((4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo

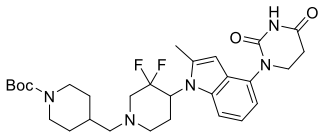


Preparado de una manera análoga al Intermedio 10d usando el Intermedio 224d (1,15 g, 3,50 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,27 g, 5,94 mmol) en DMF (21 ml). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de EtOAc en

hexanos) dio el compuesto del título (1,60 g, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,97 - 1,05 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,72 - 1,78 (3H, m), 1,87 - 1,97 (1H, m), 2,34 (2H, br dd), 2,44 (4H, s), 2,61 - 2,78 (3H, m), 2,83 - 2,94 (1H, m), 3,03 (1H, br d), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,96 (2H, br d), 4,53 - 4,80 (1H, m), 6,28 (1H, s), 6,96 - 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,54 (1H, dd), el producto está presente como mezcla de rotámeros mediante NMR (~3:1), los datos de ^{1}H NMR representan el rotámero principal; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 526,4.

Intermedio 224f:

4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

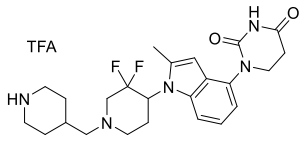


Preparado de una manera análoga al Intermedio 93b usando el Intermedio 224e (500 mg, 0,95 mmol), agitando a 95 °C durante 17 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc–EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (212 mg, 40 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,96 - 1,05 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,71 - 1,79 (3H, m), 1,87 - 1,96 (1H, m), 2,30 - 2,36 (2H, m), 2,38 - 2,44 (4H, m), 2,53 - 2,82 (5H, m), 2,92 (1H, qd), 3,04 (1H, br d), 3,20 - 3,27 (1H, m), 3,75 (2H, td), 3,96 (2H, br d), 4,56 - 4,74 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,06 (1H, t), 7,44 - 7,50 (1H, m), 10,31 (1H, s), el producto está

presente como mezcla de rotámeros mediante NMR (~3:1), los datos de ^{1}H NMR representan el rotámero principal; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 560,5.

Intermedio 224g:

rac-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i usando el Intermedio 224f (205 mg, 0,37 mmol) para dar el compuesto del título (276 mg, 94 %) como un sólido marrón y sal de *tris*(ácido trifluoroacético). *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 460,5.

EJEMPLO 224:

1-(1-(1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

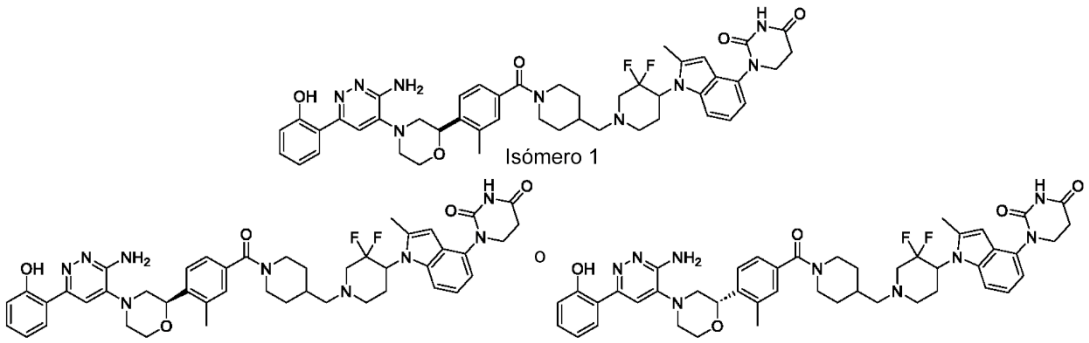
((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-(1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

812

1-(1-(1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

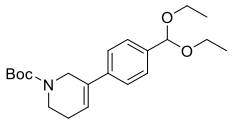


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 224g (54 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 80e (30 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,9 mg, 59 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6, 80 °C): δ 1,06 - 1,23 (2H, m), 1,72 - 2,02 (4H, m), 2,23 - 2,48 (9H, m), 2,60 - 2,80 (3H, m), 2,82 - 3,01 (5H, m), 3,06 (2H, br s), 3,24 (1H, br t), 3,43 - 3,64 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,86 - 4,37 (3H, m), 4,40 - 4,88 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,14 (2H, s), 6,23 (1H, s), 6,81 - 6,97 (3H, m), 7,04 (1H, br t), 7,16 - 7,32 (3H, m), 7,42 - 7,51 (1H, m), 7,52 - 7,63 (2H, m), 7,89 (1H, d), 9,56 - 10,36 (1H, m), 13,47 - 14,33 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 848,6.

EJEMPLO 225

Intermedio 225a:

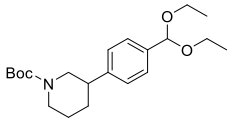
5-(4-(dietoximetil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



1-bromo-4-(dietoximetil)benceno (3 g, 11,58 mmol) se añadió al ácido 1(2*H*)-piridinacarboxílico, éster 3,6-dihidro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-,1,1-dimetiletílico (3,94 g, 12,73 mmol), carbonato de potasio (4,80 g, 34,73 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,945 g, 1,16 mmol) en THF (30 ml) y agua (3,00 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (3,50 g, 84 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,14 (6H, t), 1,43 (9H, s), 2,21 – 2,29 (2H, m), 3,43 – 3,58 (6H, m), 4,20 (2H, q), 5,48 (1H, s), 6,22 – 6,36 (1H, m), 7,34 – 7,43 (4H, m).

Intermedio 225b:

-3-(4-(dietoximetil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Se añadió óxido de platino (IV) (0,110 g, 0,48 mmol) al Intermedio 225a (3,5 g, 9,68 mmol) en etanol (100 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche en hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo)

dio el compuesto del título (2,90 g, 82 %) como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (6H, t), 1,38 (9H, s), 1,64 – 1,77 (2H, m), 1,78 – 1,91 (1H, m), 2,53 – 2,90 (4H, m), 3,44 – 3,53 (4H, m), 3,88 – 4,01 (2H, m), 5,43 (1H, s), 7,24 (2H, d), 7,32 (2H, d). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 364,1.

Intermedio 225c:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 1)

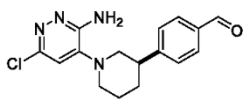
((*configuración absoluta aún no confirmada))

y

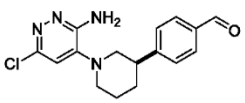
Intermedio 225d:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1



Isómero 2

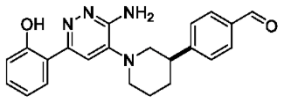
Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 80,00 mmol) al Intermedio 225b (2,9 g, 7,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,09 g, 23,93 mmol) y 3-amino-4-bromo-6-cloropiridazina (1,663 g, 7,98 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturada (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título racémico (1,5 g). La mezcla racémica se separó mediante SFC preparativa (columna: CHIRALPAK IH,

3,0*50 mm, 3 µm; Fase móvil B: MeOH (0,1 % de DEA; tasa de flujo: 2 ml/min; Gradiente: isocrático 10 % de B; Longitud de onda: 220 nm). Las fracciones que contenían se concentraron a sequedad para proporcionar el Intermedio 225c (Isómero 1, 0,300 g, 12 %, 97,1 % ee) y el Intermedio 225d (Isómero 2, 0,27 g, 11 %, 98,5 % ee). Isómero 1: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,56 – 1,70 (1H, m), 1,79 – 1,83 (2H, m), 1,91 – 1,99 (1H, m), 2,58 – 2,72 (2H, m), 3,05 – 3,23 (1H, m), 3,38 – 3,51 (2H, m), 6,15 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,86 (2H, d), 9,97 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 317,2. Isómero 2: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,56 – 1,70 (1H, m), 1,79 – 1,83 (2H, m), 1,91 – 1,99 (1H, m), 2,58 – 2,72 (2H, m), 3,05 – 3,23 (1H, m), 3,38 – 3,51 (2H, m), 6,15 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,86 (2H, d), 9,97 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 317,3.

Intermedio 225e:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



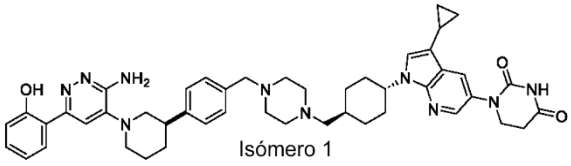
Isómero 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 225c (270 mg, 0,85 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (110 mg, 34 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,64 – 1,79 (1H, m), 1,83 – 2,05 (3H, m), 2,66 – 2,90 (2H, m), 3,16 – 3,26 (1H, m), 3,50 – 3,57 (2H, m), 6,30 (2H, s), 6,82 – 6,91 (2H, m), 7,18 – 7,27 (1H, m), 7,52 – 7,63 (3H, m), 7,83 – 7,96 (3H, m), 9,98 (1H, s), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 375,1.

EJEMPLO 225:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

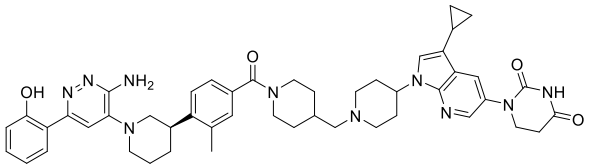


Isómero 1

El Intermedio 225e (66,5 mg, 0,18 mmol) se añadió al Intermedio 120d (80 mg, 0,18 mmol) en NMP (2 ml) y DCE (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (564 mg, 2,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado (5 ml x 2) y salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 74 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (6,94 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 – 0,70 (2H, m), 0,81 – 0,90 (2H, m), 1,00 – 1,15 (2H, m), 1,52 – 1,70 (2H, m), 1,76 – 2,09 (11H, m), 2,10 – 2,19 (2H, m), 2,37 (7H, s), 2,64 – 2,85 (4H, m), 3,01 – 3,15 (1H, m), 3,40 – 3,48 (2H, m), 3,49 – 3,60 (2H, m), 3,76 – 3,90 (2H, m), 4,55 – 4,70 (1H, m), 6,29 (2H, s), 6,79 – 6,98 (2H, m), 7,15 – 7,35 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,86 – 7,99 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,29 (1H, s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 809,5.

EJEMPLO 226:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 71c (22 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 12g (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,9 mg, 71 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,71 (2H, m), 0,80 - 0,90 (2H, m), 1,08 (2H, br d), 1,60 - 2,15 (14H, m), 2,23 (2H, br d), 2,40 (3H, s), 2,69 - 2,91 (5H, m), 2,98 (3H, br d), 3,23 - 3,30 (1H, m), 3,49 (1H, br d), 3,54 - 3,74 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,36 - 4,56 (1H, m), 4,57 - 4,64 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,82 - 6,95 (2H, m), 7,15 - 7,27 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,90 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m*/*z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 837,7.

EJEMPLO 227

Intermedio 227a:

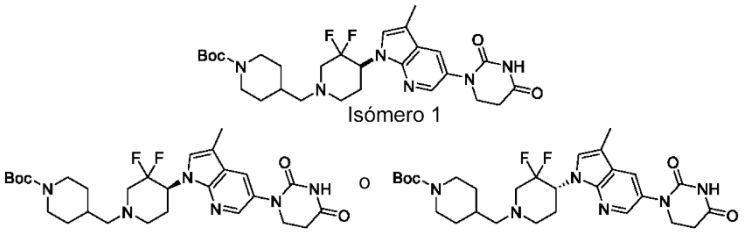
(*S**)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(*R*)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 220f (540 mg, 0,96 mmol) se purificó usando SFC (columna: ChiralPak AD 21 x 250 mm; fase móvil: 40 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 75 ml/min; Temperatura de columna: 40 °C) para dar el compuesto del título que se eluyó primero de la columna (180 mg, 33 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

Intermedio 227b:

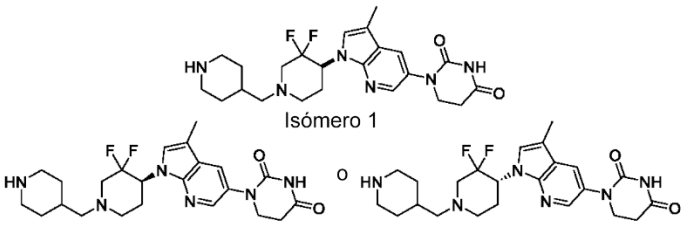
(*S**)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 1

o

Preparado de una manera análoga al Intermedio 220g usando el Intermedio 227a (180 mg, 0,32 mmol) para dar el compuesto del título (138 mg, 95 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 - 1,04 (2H, m), 1,53 - 1,71 (3H, m), 1,88 - 1,97 (1H, m), 2,23 - 2,41 (7H, m), 2,42 - 2,49 (2H, m), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,77 (2H, t), 2,87 - 3,06 (3H, m), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,83 (2H, t), 5,12 - 5,30 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 9,41 - 11,45 (1H, m), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 461,5.

EJEMPLO 227:

1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

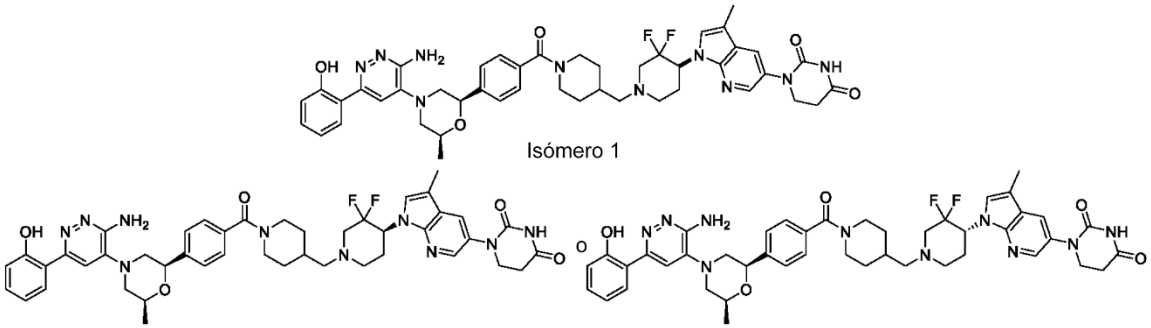
((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

820



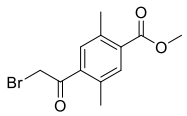
Isómero 1

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 227b (21 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,1 mg, 69 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br s), 1,27 (3H, d), 1,58 - 1,99 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,31 - 2,47 (4H, m), 2,53 - 2,65 (2H, m), 2,70 (1H, br t), 2,74 - 2,88 (3H, m), 3,02 (2H, br d), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,45 - 3,73 (3H, m), 3,83 (2H, t), 4,07 - 4,19 (1H, m), 4,48 (1H, br d), 4,95 (1H, dd), 5,14 - 5,31 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,92 - 7,99 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, br s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,5.

EJEMPLO 228

Intermedio 228a:

4-(2-bromoacetil)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



$Pd(PPh_3)Cl_2$ (1,44 g, 2,06 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-2,5-dimetilbenzoato de metilo (5,00 g, 20,6 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (7,64 ml, 22,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (10 ml) seguido de la adición lenta de NBS (4,39 g, 24,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minuto. EtOAc (100 ml) y 1 M de KF (100 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se filtró la suspensión resultante. El filtrado se lavó con 1 M de KF ac. (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el compuesto del título (3,80 g, 65 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,49 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,80 (1H, s); masa no observada

Intermedio 228b:

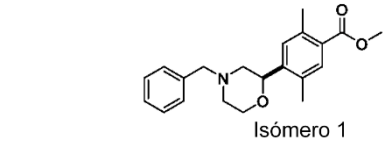
(*R**)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

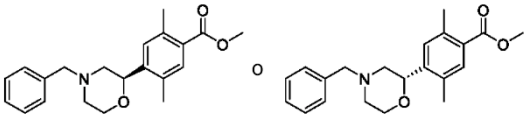
(*R*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Isómero 1



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65a usando el Intermedio 228a (3,80 g, 13,3 mmol) y *N*-benciletanolamina (2,02 g, 13,3 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) seguido de HPLC preparativa (columna: ChiralPak IG 34,6 x 50 mm, 3 µm; fase móvil: 15 % de MeOH en $scCO_2$, tasa de flujo: 4 ml/min) dio el compuesto del título que se eluyó primero de la columna (0,69 g, 15 %, >99 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,84–1,94 (1H, m), 2,22 (4H, s), 2,46 (3H, s), 2,67–2,88 (2H, m), 3,53 (2H, d), 3,66–3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,91–3,99 (1H, m), 4,62–4,69 (1H, m), 7,21–7,29 (1H, m), 7,29–7,38 (5H, m), 7,59 (1H, s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,2.

Intermedio 228c:

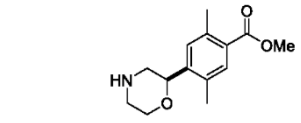
(*R**)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

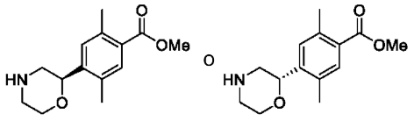
(*R*)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Isómero 1



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 228b (687 mg, 2,01 mmol) para dar el compuesto del título (380 mg, 75 %) como un sólido

amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,29 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,57 (1H, s), 2,65–2,84 (2H, m), 2,89 (1H, dd), 3,33 (1H, s), 3,58-3,70 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,49–4,68 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,61 (1H, s), no se observó un protón ligado al nitrógeno; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 250,1.

Intermedio 228d:

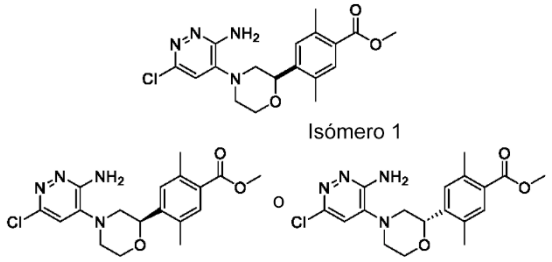
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 228c (380 mg, 1,52 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 90 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el compuesto del título (470 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,77-2,85 (2H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (2H, dd), 4,6–5 (1H, m), 6,29 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,64 (1H, s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 377,2.

Intermedio 228e:

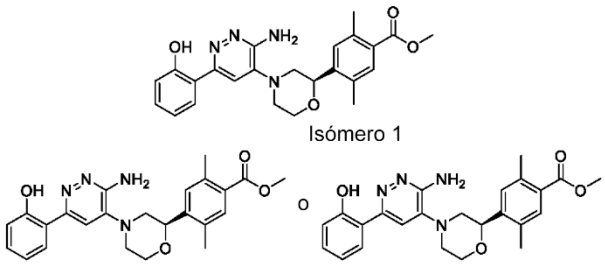
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 228d (470 mg, 1,25 mmol) agitando a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua (150 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (497 mg, 92 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,36 (3H, d), 2,50 (3H, s), 2,75–2,83 (1H, m), 2,88 (1H, d), 3,51 (2H, d), 3,58 (2H, s), 3,82 (3H, d), 4,90-4,98 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,81–6,95 (2H, m), 7,12–7,28 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,93-7,95 (1H, m), 14,20 (1H, s); *m*/*z* (ES^{+}) [M+H]$^{+}$ = 435,1.

Intermedio 228f:

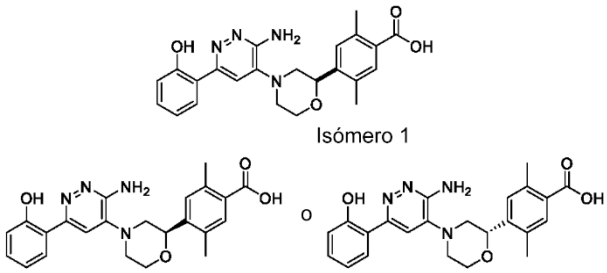
Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico



Isómero 1

Preparado de una manera análoga al Intermedio 132e usando el Intermedio 228e (497 mg, 1,14 mmol) agitando a 60 °C durante 1 h para dar el compuesto del título (350 mg, 73 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,35 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,69 – 2,98 (2H, m), 3,35 – 3,44 (1H, m), 3,50 (2H, d), 4,08 (2H, d), 4,95 (1H, d), 6,42 (2H, s), 6,80 – 6,91 (2H, m), 7,22 (1H, td), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,93 (1H, d), no se observó un protón NH; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 421,2.

EJEMPLO 228:

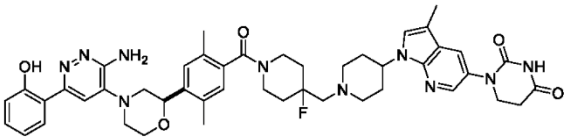
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

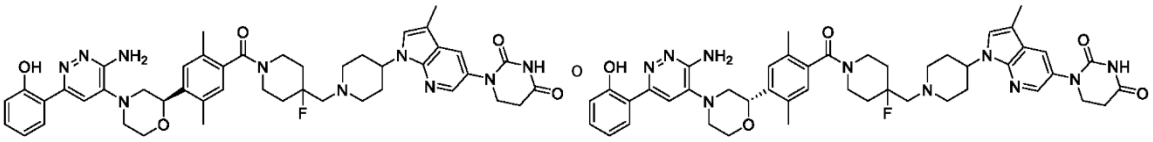
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 1



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (22 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 228f (25 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,3 mg, 70 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,42 – 1,89 (5H, m), 1,93 – 2,09 (3H, m), 2,14 – 2,28 (6H, m), 2,33 (5H, s), 2,56 – 2,69 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,78 – 2,92 (2H, m), 2,99 – 3,26 (5H, m), 3,50 (2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,07 (2H, br d), 4,21 – 4,43 (1H, m), 4,52 – 4,66 (1H, m), 4,92 (1H, br d)– 6,41 (2H, s), 6,81 – 6,92 (2H, m), 6,95 – 7,08 (1H, m), 7,18 – 7,26 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,90 – 7,97 (1H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 229:

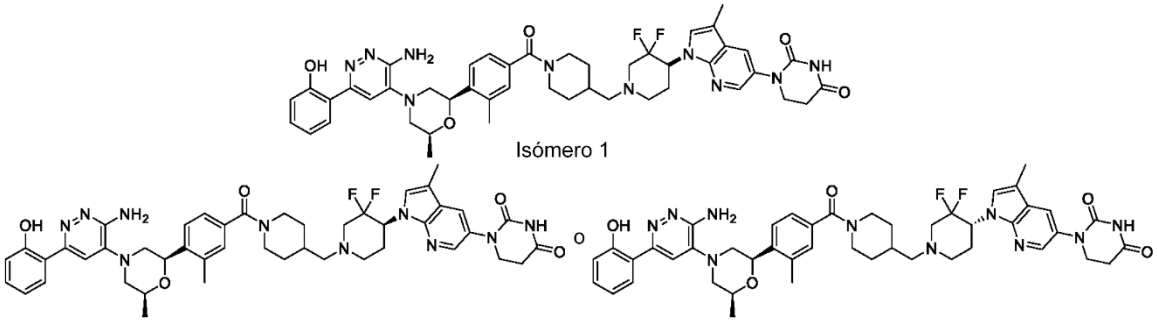
1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 227b (22 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 132e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: agua con 0,1 % de ácido fórmico, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (32,0 mg, 78 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 – 1,18 (2H, m), 1,22 – 1,28 (3H, m), 1,56 – 2,00 (4H, m), 2,27 (3H, d), 2,30 – 2,49 (7H, m), 2,53 – 2,66 (2H, m), 2,70 –

2,91 (4H, m), 2,93 – 3,13 (2H, m), 3,20 – 3,29 (1H, m), 3,47 – 3,73 (3H, m), 3,83 (2H, t), 4,10 – 4,23 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 5,04 (1H, dd), 5,14 – 5,33 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 7,18 – 7,29 (3H, m), 7,48 (1H, br s), 7,53 – 7,62 (2H, m), 7,91 – 8,00 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,21 (1H,–br s); *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 863,6.

EJEMPLO 230:

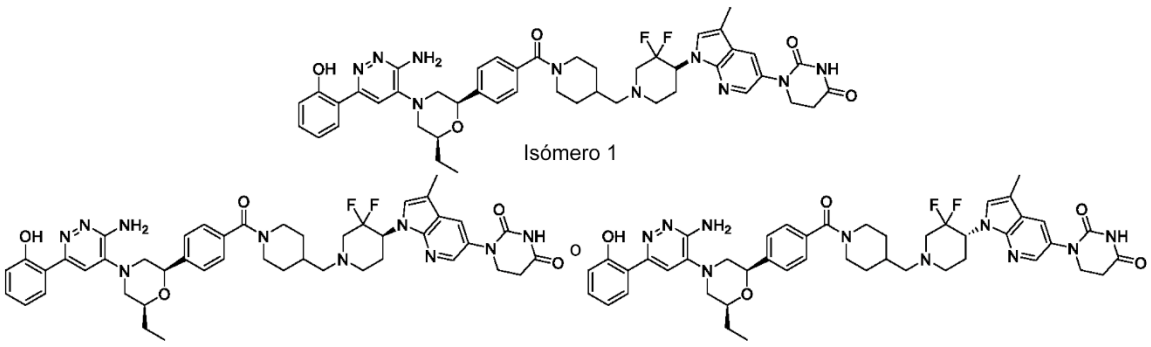
1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

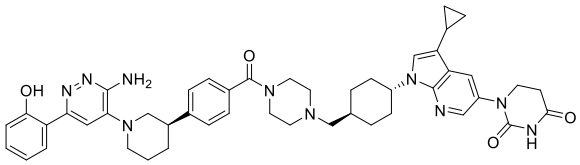
1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 227b (22 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: agua con 0,1 % de ácido fórmico, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,3 mg, 81 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,04 – 1,17 (2H, m), 1,53 – 1,99 (6H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 – 2,44 (4H, m), 2,52 – 2,69 (3H, m), 2,75 (3H, t), 3,01 (2H, br d), 3,18 – 3,27 (1H, m), 3,44 – 3,69 (3H, m), 3,81 (2H, t), 3,86 – 3,94 (1H, m), 4,47 (1H, br s), 4,93 (1H, dd), 5,14 – 5,27 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,81 – 6,92 (2H, m), 7,18 – 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,49 – 7,60 (3H, m), 7,88 – 8,00 (2H, m), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 863,6.

EJEMPLO 231:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

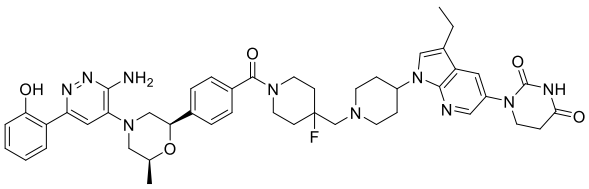


HATU (9,02 mg, 0,02 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermedio 1f (9,26 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (0,012 ml, 0,07 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Después, se añadió DIPEA (0,012 ml, 0,07 mmol) y el Intermedio 120d (0,020 g, 0,02 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 %

de ácido fórmico) dio el compuesto del título (9,90 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,62 – 0,68 (2H, m), 0,81 – 0,90 (2H, m), 1,06 – 1,18 (2H, m), 1,68 (2H, qd), 1,80 – 1,97 (9H, m), 1,97 – 2,04 (1H, m), 2,19 (2H, m), 2,29 (1H, s), 2,41 (4H, s), 2,66 – 2,85 (4H, m), 3,09 – 3,28 (2H, m), 3,55 (3H, d), 3,63 (1H, s), 3,82 (2H, t), 4,61 (1H, tt), 6,30 (2H, s), 6,88 (2H, t), 7,24 (1H, ddd), 7,35 – 7,41 (3H, m), 7,43 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,94 (2H, q), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 823.

EJEMPLO 232:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 149f (36 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,5 mg, 70 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,22 – 1,29 (6H, m), 1,60 – 2,02 (6H, m), 2,03 – 2,12 (2H, m), 2,32 – 2,39 (2H, m), 2,50 – 2,56 (1H, m), 2,57 – 2,65 (2H, m), 2,65 – 2,71 (3H, m), 2,74 (2H, t), 3,00 – 3,06 (2H, m), 3,07 – 3,30 (2H, m), 3,35 – 3,61 (3H, m), 3,79 (2H, t), 4,06 – 4,14 (1H, m), 4,16 – 4,36 (1H, m), 4,60 (1H, tt), 4,94 (1H, dd), 6,47 (2H, s), 6,81 – 6,92 (2H, m), 7,18

– 7,28 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,49 (1H, s), 7,50 – 7,57 (3H, m), 7,90 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 233:

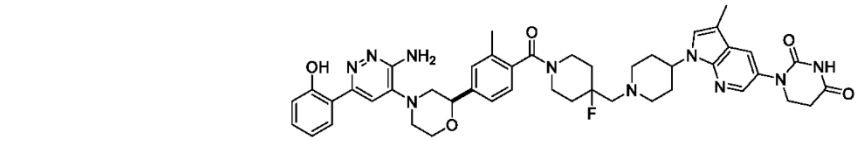
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

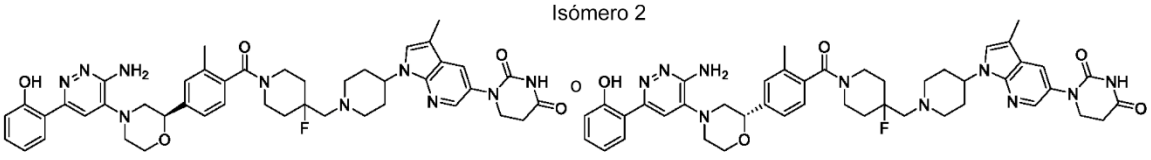
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2



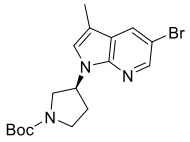
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (21 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 219d (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del

título (23,8 mg, 64 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,47 - 1,90 (5H, m), 1,92 - 2,09 (3H, m), 2,16 - 2,30 (6H, m), 2,31 - 2,38 (2H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,71 - 2,82 (3H, m), 2,87 (1H, td), 2,98 - 3,26 (5H, m), 3,41 - 3,58 (2H, m), 3,79 (2H, t), 3,99 - 4,11 (2H, m), 4,19 - 4,40 (1H, m), 4,52 - 4,63 (1H, m), 4,72 - 4,90 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,13 - 7,26 (2H, m), 7,31 (1H, br d), 7,36 (1H, s), 7,47 (1H, br s), 7,55 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, br s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 831,6.

EJEMPLO 234

Intermedio 234a:

(S)-3-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

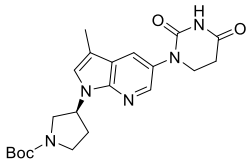


5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1 g, 4,74 mmol) se añadió a (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,887 g, 4,74 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfaneilideno)acetonitrilo (1,372 g, 5,69 mmol) en tolueno (10 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,0 g, 56 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 – 1,42 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,29 – 2,33 (2H, m), 3,40 – 3,49 (2H, m), 3,50 – 3,54 (1H, m), 3,75 – 3,79 (1H, m), 5,28 – 5,35 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 380,1.

Intermedio 234b:

833

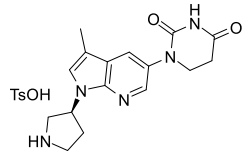
(*S*)-3-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 234a (900 mg, 2,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (600 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, d), 2,26 (3H, d), 2,29 – 2,35 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,38 – 3,50 (2H, m), 3,52 – 3,57 (1H, m), 3,76 – 3,81 (1H, m), 3,83 (2H, t), 5,31 – 5,39 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 414,2.

Intermedio 234c:

(*S*)-1-(3-metil-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

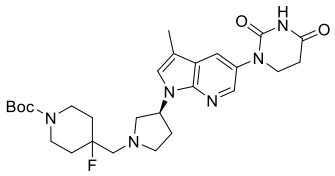


Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 234b (600 mg, 1,45 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (3 ml). Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con MTBE (1 ml) y se secaron *in*

vacuo para dar el compuesto del título (690 mg, 98 %) como un sólido amarillo y sal de TsOH, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 314,1.

Intermedio 234d:

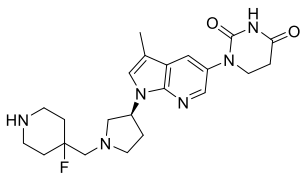
(*S*)-4-((3-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 6g a partir del Intermedio 6f (1224 mg, 3,35 mmol) y el Intermedio 234c (700 mg, 2,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (580 mg, 49 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,56 – 1,68 (3H, m), 1,80 – 1,92 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,38 – 2,42 (1H, m), 2,53 – 2,57 (1H, m), 2,69 – 2,72 (1H, m), 2,74 – 2,78 (3H, m), 2,86 (1H, d), 2,99 – 3,10 (3H, m), 3,72 – 3,77 (2H, m), 3,81 (2H, t), 5,37 – 5,41 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,16 (1H, s), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 529,3.

Intermedio 234e:

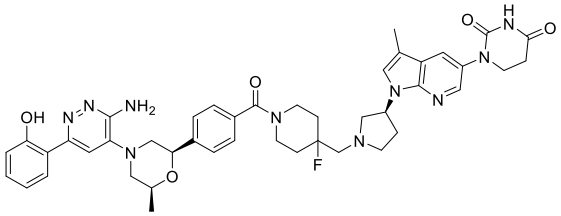
(*S*)-1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 234d (570 mg, 1,08 mmol). El residuo crudo se trituró con MTBE (5 ml) y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (300 mg, 65 %) como un sólido blanco y sal de TFA. m/z (ES^+) $[M+H]^+$ = 429,2.

EJEMPLO 234:

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



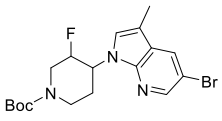
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (26,1 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 234e (25 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua con 0,1 % de FA, fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 60 ml/min, gradiente de elución: 13 a 31 % de B en 8 min) dio el compuesto del título (27,0 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,24 – 1,28 (3H, m), 1,69 –1,79 (2H, m), 1,85 –1,96 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 –2,43 (1H, m), 2,53 – 2,60 (2H, m), 2,69 – 2,79 (5H, m), 2,85 –2,91 (2H, m), 3,08 – 3,14 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,58 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,09 – 4,14 (1H, m), 4,23 –4,31 (1H, m), 4,93 – 4,97 (1H, m), 5,36 – 5,43 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,85 – 6,90 (2H, m), 7,22 – 7,26

(1H, m), 7,44 (2H, d), 7,49 (1H, s), 7,52–7,57 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,94 – 7,97 (1H, m), 8,18 (1H, s), 10,39 (1H, s), 13,88 – 14,43 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 817,4.

EJEMPLO 235

Intermedio 235a:

4-(4-hidroxiciclohexano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 126a a partir de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,6 g, 7,58 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,327 g, 10,61 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,500 g, 48 %) como un sólido blanco y una mezcla racémica de isómeros *cis*- y *trans*-. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,44 (9H, d), 1,86 – 2,16 (2H, m), 2,24 (3H, d), 2,92- – 3,09 (2H, m), 3,98 – 4,09 (1H, m), 4,29 – 4,43 (1H, m), 4,86 – 5,22 (2H, m), 7,42 – 7,68 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 8,28 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 412,2.

Intermedio 235b:

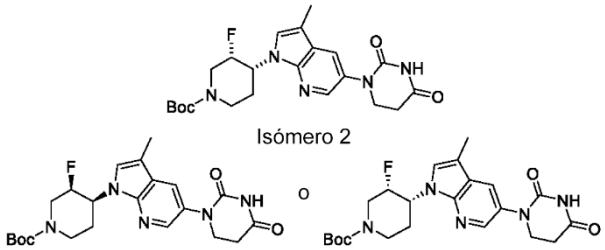
(3*S**,4*R**)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 235a (1,5 g, 3,64 mmol). El producto crudo se purificó mediante FSC (gradiente de elución 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio una mezcla de isómeros *cis*- y *trans*- como un sólido amarillo. La purificación mediante SFC preparativa (columna: CHIRAL ART Celulosa-SZ, 3*25 cm, 5 µm; tasa de flujo: 100 ml/min; isocrático 35 % de [MeOH con 0,1 % de 2 M de NH_3 en MeOH] en $scCO_2$; RT1 (min): 12; RT2 (min): 16) aislar los isómeros que se eluyeron segundo de la columna (0,400 g, 25 %, 99 % ee). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,45 (9H, s), 1,88 – 1,92 (1H,m), 2,01 – 2,19 (1H, m), 2,26 (3H, d), 2,76 (2H, t), 2,93 – 3,10 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,97 – 4,08 (1H, m), 4,30 – 4,40 (1H, m), 4,89 – 5,16 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,18 (1H, d); no se observó un protón ligado al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,1.

Intermedio 235c:

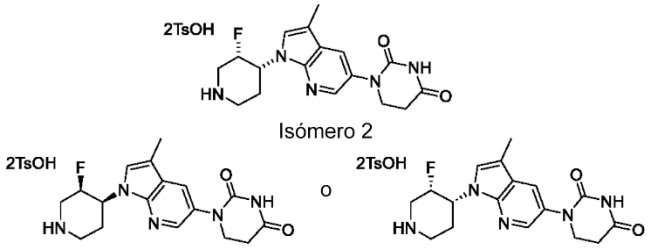
1-(1-((3*S**,4*R**)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TsOH (139 mg, 0,81 mmol) se añadió al Intermedio 235b (180 mg, 0,40 mmol) en MeCN (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en MTBE (20 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (120 mg, 43 %) como un sólido blanco y sal de *bis*-TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =346,1.

Intermedio 235d:

4-(((3*S**,4*R**)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

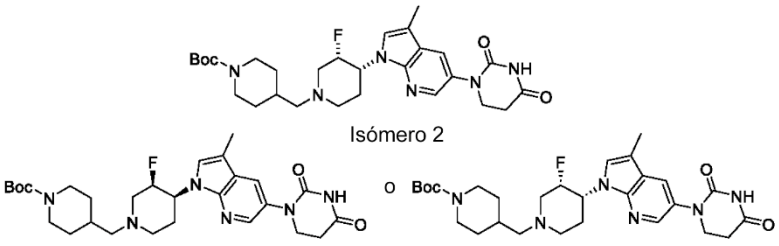
((*configuración absoluta aún no confirmada))

4-(((3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

839

4-(((3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 235c (110 mg, 0,32 mmol) se añadió a 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (67,9 mg, 0,32 mmol) en DCE (2 ml) y NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (100 mg, 58 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (9H, s), 1,63–1,8 (4H, m), 1,86–1,94 (1H, m), 2,13–2,22 (2H, m), 2,23–2,28 (4H, m), 2,29–2,32 (1H, m), 2,41 (1H, d), 2,64–2,79 (5H, m), 3,00 (1H, d), 3,16 (1H, d), 3,73–3,84 (2H, m), 3,92 (2H, d), 4,79 (1H, d), 4,87–5 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 543,4.

Intermedio 235e:

1-(1-((3*R**,4*S**)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

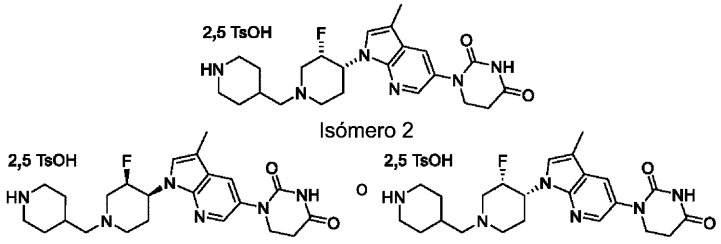
((*configuración absoluta aún no confirmada))

840

1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TsOH (87 mg, 0,51 mmol) se añadió al Intermedio 235b (110 mg, 0,20 mmol) en MeCN (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. Los sólidos se secaron *in vacuo* para dar el compuesto del título (100 mg, 56 %) como un sólido amarillo pálido y 2,5 de sal de TsOH. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,2.

EJEMPLO 235:

1-(1-((3*S**,4*R**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

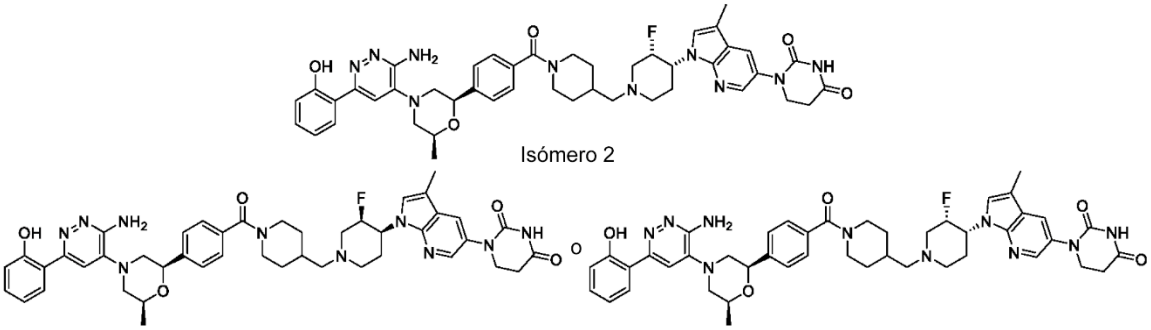
((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

841

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2

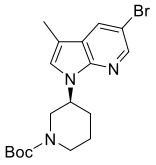
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (27,6 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 235e (50 mg, 0,11 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (fase móvil A: Agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_3H_2O); Fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 40 a 50 % de B) dio el compuesto del título (30,4 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,10 (2H, s), 1,27 (3H, d), 1,69 (1H, s), 1,74–1,96 (3H, m), 2,27 (5H, d), 2,32 (1H, d), 2,35–2,48 (2H, m), 2,56 (1H, d), 2,66–2,73 (1H, m), 2,76 (2H, d), 3,04 (2H, d), 3,22 (2H, s), 3,51 (1H, d), 3,58 (2H, d), 3,77–3,86 (2H, m), 4,06–4,17 (1H, m), 4,48 (1H, s), 4,78–4,97 (3H, m), 6,48 (2H, s), 6,83–6,91 (2H, m), 7,21–7,27 (1H, m), 7,36–7,46 (3H, m), 7,48–7,58 (3H, m), 7,93 (1H, d), 7,95–8,01 (1H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 236

Intermedio 236a:

842

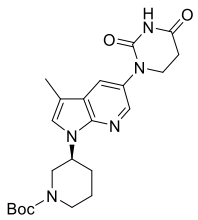
(*S*)-3-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 234a a partir de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,00 g, 4,74 mmol) y (*R*)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,954 g, 4,74 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,680 g, 36 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,32 – 1,44 (9H, m), 1,53 – 1,63 (2H, m), 1,77 – 1,82 (1H, m), 1,98 – 2,03 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,84 – 2,93 (1H, t), 3,06 – 3,32 (1H, m), 3,86 – 4,07 (2H, m), 4,57 – 4,63 (1H, m), 7,51 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 394,2.

Intermedio 236b:

(*S*)-3-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

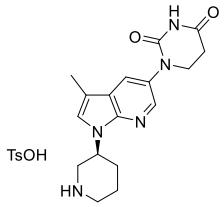


Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 236a (660 mg, 1,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de

EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (330 mg, 46 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,40 (9H, s), 1,53 – 1,59 (2H, m), 1,79 – 1,83 (1H, m), 1,99 – 2,04 (1H, m), 2,06 – 2,13 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,77 (2H, t), 2,84– 2,91 (1H, m), 3,82 (2H, t), 3,91– 3,95 (1H, d), 4,01– 4,09 (1H, m), 4,61 – 4,67 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 428,3.

Intermedio 236c:

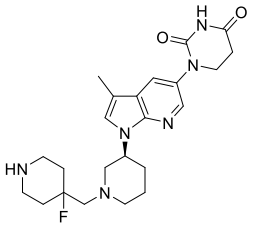
(*S*)-1-(3-metil-1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 236b (320 mg, 0,75 mmol). Después de enfriar a t.a., se añadió MTBE (3 ml). Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con MTBE (1 ml), y se secaron *in vacuo* para dar el compuesto del título (420 mg, 84 %) como un sólido amarillo y 2,5 de sal de TsOH, que se usó sin purificación adicional; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 328,3.

Intermedio 236d:

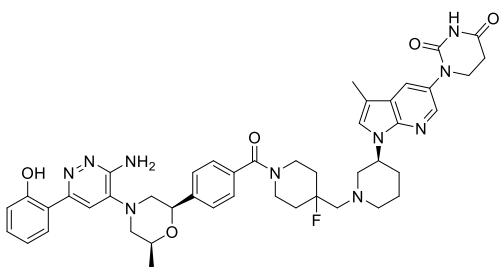
(*S*)-1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 236c (400 mg, 1,22 mmol) se añadió al Intermedio 6f (670 mg, 1,83 mmol) y DIPEA (316 mg, 2,44 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 35 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió DCM (3 ml) y mezcla de TFA (1 ml) (3:1). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (150 mg, 28 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,60 – 1,69 (3H, m), 1,72 – 1,78 (3H, m), 1,82 – 1,86 (1H, m), 1,88 – 1,93 (1H, m), 2,21 –2,30 (4H, m), 2,47– 2,49 (1H, m),2,53 – 2,62 (3H, m), 2,70 – 2,80 (6H, m), 2,87 (1H, d), 2,97 – 3,01 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,78 – 4,84 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 443,2.

EJEMPLO 236:

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

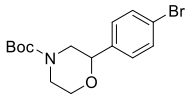


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (25,3 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 236d (25 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua con 0,1 % de FA, fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 10 a 30 % de B en 10 min) dio el compuesto del título (10,0 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,24 – 1,26 (3H, m), 1,64 – 1,71 (2H, m), 1,73 – 1,79 (2H, m), 1,81 – 1,93 (4H, m), 2,25 (4H, s), 2,54 – 2,72 (5H, m), 2,76 (2H, t), 2,87 – 2,91 (1H, m), 2,99 – 3,03 (1H, d), 3,08 – 3,14 (1H, m), 3,49 – 3,53 (2H, m), 3,58 (2H, d), 3,78 – 3,82 (2H, t), 4,09 – 4,15 (1H, m), 4,20 – 4,31 (1H, s), 4,78 – 4,83 (1H, m), 4,93 – 4,96 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,85 – 6,90 (2H, m), 7,21 – 7,25 (1H, m), 7,43 (2H, d), 7,52 – 7,57 (4H, m), 7,89 (1H, d), 7,94 – 7,97 (1H, m), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s),13,93 – 14,50 (1H, br s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 237

Intermedio 237a:

terc-butilo-2-(4-bromofenil)morfolina-4-carboxilato

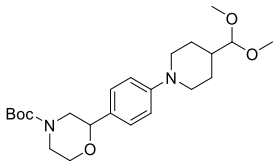


Dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,70 g, 12,39 mmol) se añadió a una solución agitada de Et_3N (3,45 ml, 24,78 mmol) y 2-(4-bromofenil)morfolina (2 g, 8,26 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con ácido cítrico ac. saturado (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del

título (2,70 g, 96 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,40 (9H, s), 2,72 (1H, s), 2,95 (1H, s), 3,47 – 3,62 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,82 – 3,98 (2H, m), 4,39 (1H, dd), 7,29 – 7,36 (2H, m), 7,51 – 7,58 (2H, m); *m/z* (ES+) $[M\text{-}tBu+2H]^+$ = 286,0.

Intermedio 237b:

terc-butilo-2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolina-4-carboxilato



RuPhos Pd G3 (0,495 g, 0,58 mmol) se añadió a 4-(dimetoximetil)piperidina (1,210 g, 7,60 mmol), Cs_2CO_3 (3,81 g, 11,69 mmol), Intermedio 237a (2 g, 5,84 mmol) y RuPhos (0,273 g, 0,58 mmol) en dioxano (30 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,4 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,400 g, 57 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,20 – 1,39 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,70 (3H, d), 2,54 – 2,65 (2H, m), 2,70 – 2,86 (1H, m), 2,90 - 2,98 (1H, m), 3,27 (6H, s), 3,48 – 2,55 (1H, m), 3,70 (2H, d), 3,77 (2H, d), 3,88 – 3,96 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,16-2,29 (1H, m), 6,84 – 6,95 (2H, m), 7,13 – 7,24 (2H, m); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 421,5.

Intermedio 237c:

(*R**)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

(Isómero 1)

847

y

Intermedio 237d:

(*R**)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

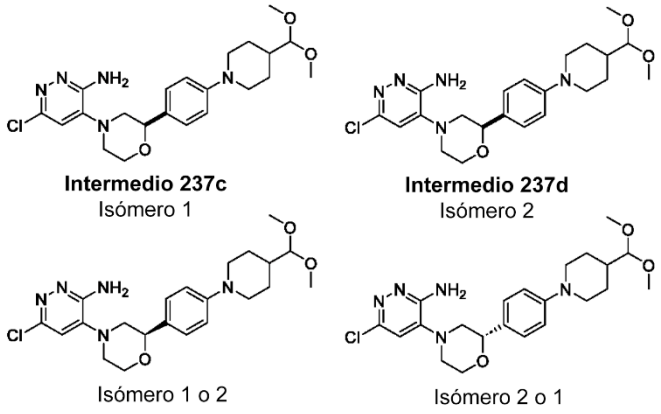
(Isómero 2)

((*configuraciones absolutas aún no confirmadas))

(*R*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

y

(*S*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol



HCl en MeOH (8 ml, 4 M) se añadió al Intermedio 237b (800 mg, 1,90 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El pH se ajustó a 9 con 7 M de amonio en la solución de MeOH. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió DCM—MeOH (3:1, 15 ml). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron MeCN (10 ml), DIPEA (0,997 ml, 5,71 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (397 mg, 1,90 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 días. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 3 a 80 % de

MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio una mezcla racémica de compuestos del título. La purificación mediante HPLC quiral (columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex: DCM= 3:1 con 0,5 % de 2 M de NH_3 en MeOH; Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 10 ml/min; isocrático 50 % de B en 80 min) dio el Intermedio 237c (220 mg, 26 %, >99 % ee) que se eluyó primero de la columna y el Intermedio 237d (180 mg, 21 %, >99 % ee) que se eluyó segundo de la columna como un sólido amarillo. Intermedio 237c: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 – 1,39 (2H, m), 1,63 – 1,79 (3H, m), 2,54 – 2,67 (3H, m), 2,73 – 2,84 (1H, m), 3,27 (6H, s), 3,20 - 3,40 (2H, m), 3,70 (2H, d), 3,94 (2H, dt), 4,08 (1H, d), 4,65 (1H, d), 6,31 (2H, s), 6,90 (2H, d), 6,94 (1H, s), 7,23 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448,1. Intermedio 237d: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 – 1,39 (2H, m), 1,63 – 1,79 (3H, m), 2,54 – 2,67 (3H, m), 2,73 – 2,84 (1H, m), 3,27 (6H, s), 3,20 - 3,40 (2H, m), 3,70 (2H, d), 3,94 (2H, dt), 4,08 (1H, d), 4,65 (1H, d), 6,31 (2H, s), 6,90 (2H, d), 6,94 (1H, s), 7,23 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448.

Intermedio 237e:

(*R**)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

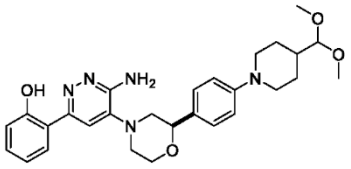
(Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

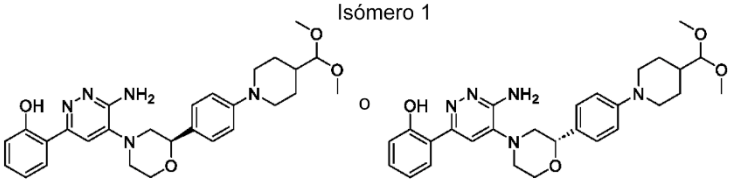
(*R*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

o

(*S*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol



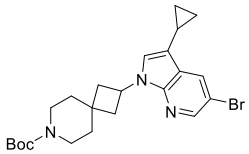
Isómero 1



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e usando el Intermedio 237c (180 mg, 0,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de DCM en éter de petróleo, después 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (140 mg, 69 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,22 (2H, s), 1,65 – 1,73 (3H, m), 2,52 – 2,65 (3H, m), 2,70 – 2,94 (2H, m), 3,28 (6H, s), 3,40 – 3,50 (2H, m), 3,65 - 3,73 (2H, m), 4,06 (1H, d), 4,21 (1H, t), 4,68 (1H, d), 6,43 (1H, s), 6,82 – 6,93 (4H, m), 7,21 – 7,27 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,61 – 7,75 (1H, m), 7,93 (1H, d), no se observaron dos protones intercambiables; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 506,3.

Intermedio 237f:

2-(5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

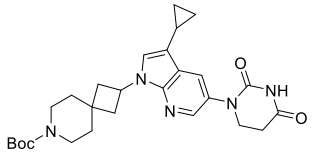


Se cargó un vial con 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (600 mg, 2,53 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (611 mg,

2,53 mmol), 2-(tributil-λ5-fosfaneilideno)acetonitrilo (1222 mg, 5,06 mmol) y *m*-xileno (15 ml). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1000 mg, 86 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 – 0,73 (2H, m), 0,82 – 0,90 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,57 – 1,67 (4H, m), 1,91 – 2,02 (1H, m), 2,16 – 2,27 (2H, m), 2,32 – 2,42 (2H, td), 3,21 – 3,34 (4H, m), 5,13 – 5,36 (1H, m), 7,59 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460,2.

Intermedio 237g:

2-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

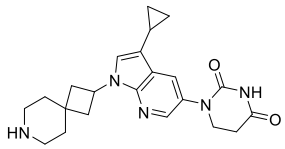


Se cargó un vial de 40 ml con dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (873 mg, 7,65 mmol), *t*BuBrettPhos Pd G3 (327 mg, 0,38 mmol), Intermedio 237f (1762 mg, 3,83 mmol) y K_3PO_4 (1625 mg, 7,65 mmol), después se tapó el vial, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (20 ml), después la mezcla se roció con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1446 mg, 77 %) como una película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,65 – 0,72 (2H, m), 0,84 – 0,92 (2H,

m), 1,41 (9H, s), 1,59 – 1,69 (4H, m), 1,91 – 1,98 (1H, m), 2,22 – 2,29 (2H, m), 2,32 – 2,43 (2H, m), 2,72 – 2,80 (2H, m), 3,21 – 3,30 (2H, m), 3,36 (2H, d), 3,78 – 3,87 (2H, m), 5,20 – 5,36 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =494,3.

Intermedio 237h:

1-(3-ciclopropil-1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (6,00 ml) a una solución agitada del Intermedio 237g (1,974 g, 4 mmol) en DCM (24 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho de 50 g de Porpak Rxn CX) eluyendo con 2 N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (1,457 g, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR(DMSO-*d*6): δ 0,67 - 0,74 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,60 (4H, dt), 1,88 - 2,00 (1H, m), 2,15 - 2,23 (2H, m), 2,30 - 2,38 (2H, m), 2,57 - 2,62 (2H, m), 2,67 - 2,72 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,82 (2H, t), 5,24 (1H, quin), 7,54 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, br s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =394,4.

EJEMPLO 237:

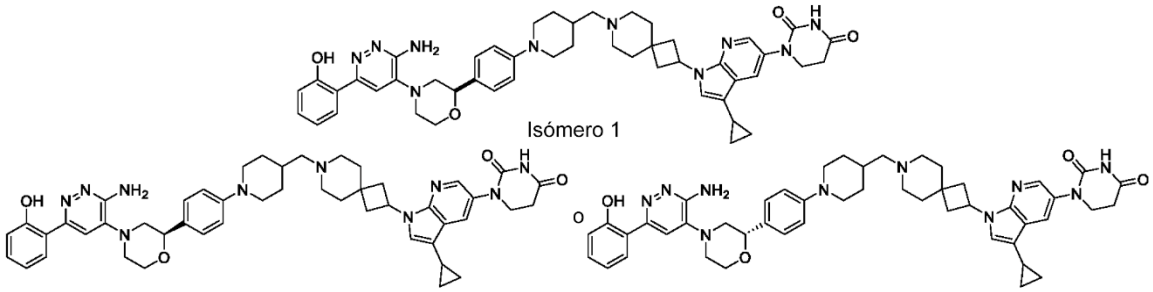
(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



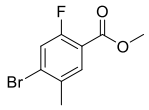
Se añadió el intermedio 237e (60 mg, 0,12 mmol) en ácido fórmico (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió el Intermedio 237h (46,7 mg, 0,12 mmol) en DCE (1,000 ml) y DMF (1,000 ml) calentado a 40 °C durante un período de 2 h, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa (Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 12 % de B a 32 % de B en 8 min, 32 % de B) dio el compuesto del título (12,70 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,64 – 0,73 (2H, m), 0,81 – 0,91 (2H, m), 1,07 – 1,34 (3H, m), 1,57 – 1,84 (7H, m), 1,89 – 1,98 (1H, m), 2,13 (2H, d), 2,16 – 2,47 (8H, m), 2,58 – 2,68 (2H, m), 2,76 (3H, t), 2,82 – 2,92 (1H, m), 3,67 (3H, d), 3,81 (2H,

t), 3,93 – 4,10 (2H, m), 4,70 (1H, dd), 5,24 (1H, p), 6,43 (2H, s), 6,79 – 7,05 (4H, m), 7,17 – 7,40 (3H, m), 7,55 (2H, d), 7,87 – 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), no se observó un protón intercambiable; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 837,5.

EJEMPLO 238

Intermedio 238a:

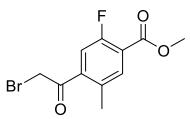
4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo



Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (4,57 ml, 85,82 mmol) a una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico (10 g, 42,91 mmol) en metanol (120 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a t.a, la mezcla se añadió cuidadosamente en agua (300 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y agua (300 ml), y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (9,50 g, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,42 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,39 (1H, d), 7,82 (1H, d); *m/z* (ES^+) [M+Na] = 270,4.

Intermedio 238b:

4-(2-bromoacetil)-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 228a usando el Intermedio 238a (5,00 g, 20,24 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,50 g, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,50 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,86 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 288,9.

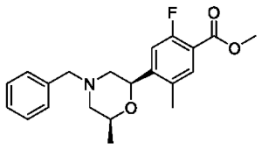
Intermedio 238c:

4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo

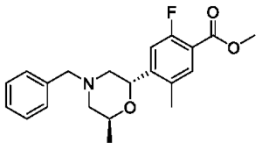
y

Intermedio 238d:

4-((2*S*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo



Intermedio 238c



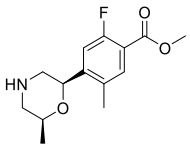
Intermedio 238d

Preparado de una manera análoga al Intermedio 65a usando el Intermedio 238b (2,00 g, 6,92 mmol) y (*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (1,143 g, 6,92 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el Intermedio 238c (0,700 g, 28 %) y el Intermedio 238d (1,100 g, 44 %) como aceites amarillos. Intermedio 238c: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,15 (3H, d), 1,74 - 1,90 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,78 (1H, br d), 2,88 (1H, br d), 3,45 - 3,60 (2H, m), 3,84 (4H, s), 4,69 - 4,80 (1H, m), 7,23 (2H, br d), 7,30 - 7,37 (4H, m), 7,66 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 358,5. Intermedio 238d: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,18 (3H, d), 2,20 - 2,25 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,45 - 2,49 (1H, m), 2,51 - 2,55 (1H, m), 2,66

- 2,73 (1H, m), 3,44 - 3,58 (2H, m), 3,75 -3,81 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,97 (1H, dd), 7,24 - 7,30 (1H, m), 7,36 (4H, d), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, d); *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 358,5.

Intermedio 238e:

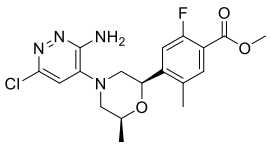
2-fluoro-5-metil-4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65b a partir del Intermedio 238c (1,2 g, 3,36 mmol) para dar el compuesto del título (0,820 g, 91 %) como un aceite amarillo. *m*/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 268,3.

Intermedio 238f:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo

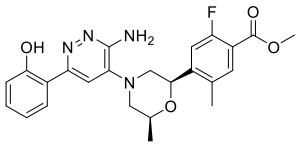


Preparado de una manera análoga al Intermedio 1d a partir del Intermedio 238e (820 mg, 3,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (550 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 (3H, d), 2,37 (3H, s), 2,43 - 2,48 (1H, m),

2,53 - 2,58 (1H, m), 3,43 (1H, br d), 3,49 - 3,53 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,07 - 4,11 (1H, m), 4,99 (1H, br d), 6,28 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,71 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 395,2.

Intermedio 238g:

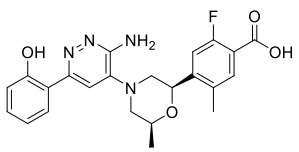
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1e a partir del Intermedio 238f (550 mg, 1,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (350 mg, 55 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (3H, d), 2,40 (3H, s), 2,63 (2H, d), 3,54 (2H, br t), 3,96 (3H, s), 4,10 (1H, ddd), 4,87 (2H, s), 4,96 (1H, br d), 6,88 - 6,95 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,30 - 7,34 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 13,64 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 453,3.

Intermedio 238h:

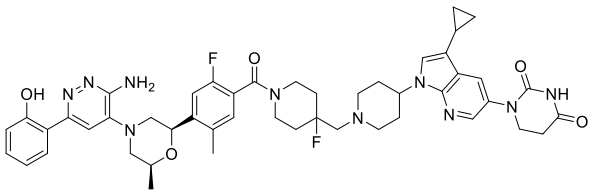
Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoico



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1f usando el Intermedio 238g. Después de enfriar a t.a., se eliminó EtOH a presión reducida. 6 M de HCl ac. (1,05 ml) se añadió. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (310 mg, 92 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 (3H, d), 2,38 (3H, s), 2,63 - 2,70 (1H, m), 2,76 - 2,84 (1H, m), 3,38 - 3,43 (1H, m), 3,68 (2H, br d), 4,10 - 4,19 (1H, m), 5,04 (1H, br d), 6,95 (1H, br t), 7,00 (1H, br d), 7,06 - 7,18 (1H, m), 7,34 (2H, br d), 7,57 (1H, s), 7,70 (2H, br d), 12,92 - 13,70 (1H, m), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m*/*z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 439,3.

EJEMPLO 238:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



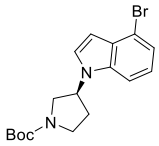
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 238h (40 mg, 0,08 mmol) y del Intermedio 20g (46,6 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (42,0 mg, 55 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,63 - 0,69 (2H, m), 0,83 - 0,89 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,59 - 1,89 (5H, m), 1,89 - 1,96 (1H, m), 1,96 - 2,12 (3H, m), 2,32 - 2,40 (5H, m), 2,53 (1H, br s), 2,59 - 2,67

(2H, m), 2,71 - 2,79 (3H, m), 3,04 (2H, br s), 3,11 - 3,19 (1H, m), 3,29 (2H, br d), 3,55 (2H, br t), 3,82 (2H, t), 4,16 (1H, ddd), 4,30 (1H, br d), 4,56 - 4,64 (1H, m), 5,02 (1H, br d), 6,44 (2H, s), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,22 - 7,29 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,93 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,34 - 10,43 (1H, m), 14,01 - 14,42 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 889,7.

EJEMPLO 239

Intermedio 239a:

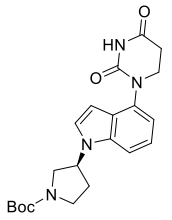
(*S*)-3-(4-bromo-1*H*-indol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a a partir de 4-bromo-1*H*-indol (1 g, 5,10 mmol) y (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,955 g, 5,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,600 g, 32 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, d), 2,33 – 2,42 (1H, m), 3,37 – 3,57 (4H, m), 3,76 – 3,83 (1H, m), 5,15 – 5,28 (1H, m), 6,46 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,63 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 387,1.

Intermedio 239b:

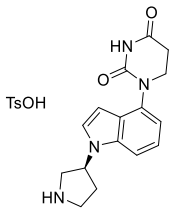
(*S*)-3-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 2b a partir del Intermedio 239a (500 mg, 1,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (270 mg, 49 %) como un sólido marrón. 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,42 (9H, d), 2,28 – 2,38 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,42 – 3,52 (3H, m), 3,76 – 3,82 (3H, m), 5,18 – 5,27 (1H, m), 6,47 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,45 – 7,48 (1H, m), 7,54 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 421,1.

Intermedio 239c:

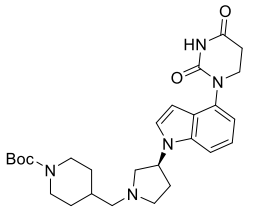
(*S*)-1-(1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 6e a partir del Intermedio 239b (270 mg, 0,68 mmol) dio el compuesto del título (200 mg, 63 %) como un sólido gris y sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 299,1.

Intermedio 239d:

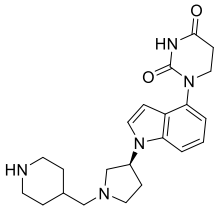
(*S*)-4-((3-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)pirrolidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada del Intermedio 239c (180 mg, 0,60 mmol) en DCM (1 ml) y NMP (1 ml) se añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (193 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (384 mg, 1,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (7 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 15 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (140 mg, 47 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,95 – 1,04 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,60 – 1,69 (2H, m), 1,70 – 1,78 (3H, m), 2,27 – 2,34 (2H, m), 2,34 – 2,47 (4H, m), 2,75–2,78 (2H, t), 2,85–2,91(1H,m), 2,99-3,07 (1H, m), 3,75 –3,80 (2H, t), 3,82 –4,01 (2H, m), 5,15 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,13 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,34 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 496,4.

Intermedio 239e:

(*S*)-1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 1i a partir del Intermedio 239d (120 mg, 0,24 mmol) dio el compuesto del título (80 mg, 65 %) como un sólido gris y sal de TsOH. *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 396,3.

EJEMPLO 239:

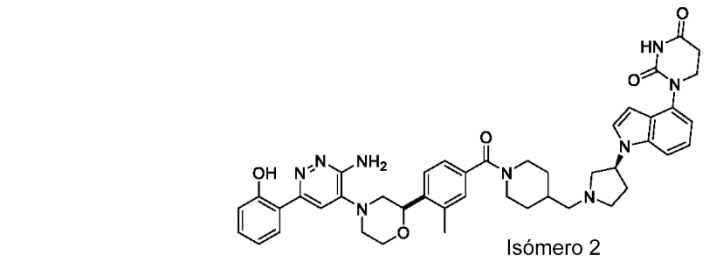
1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

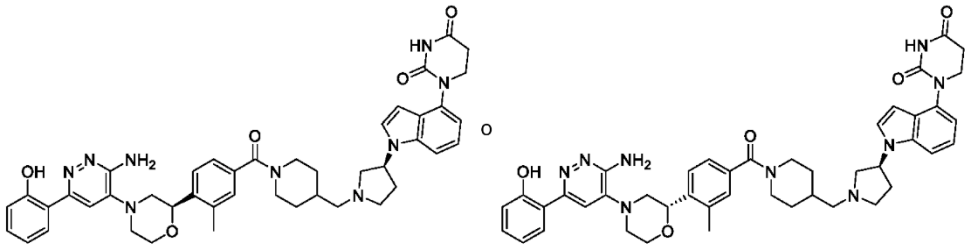
1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



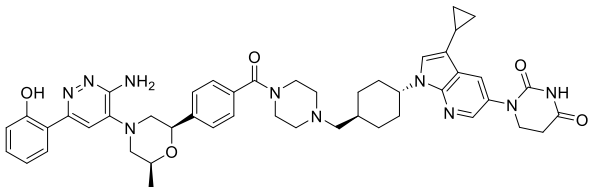
o



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 239e (24,33 mg, 0,06 mmol) y del Intermedio 55j (25 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 52 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (7,5 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,05 – 1,18 (2H, m), 1,70 – 1,88 (3H, m), 1,90 – 2,01 (1H, m), 2,32 – 2,44 (7H, m), 2,69 – 3,02 (9H, m), 3,45 – 3,57 (2H, m), 3,74 (2H, t), 3,83 – 4,15 (4H, m), 4,92 – 4,98 (1H, m), 5,03 – 5,14 (1H, m), 6,14 (2H, s), 6,36 (1H, d), 6,80 – 6,88 (2H, m), 6,92 (1H, d), 7,10 (1H, t), 7,14 – 7,22 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,48 – 7,56 (3H, m), 7,83 – 7,89 (1H, m), 9,99 (1H, s), 13,90 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 784,4.

EJEMPLO 240:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



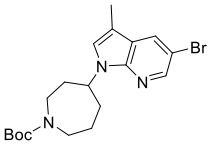
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (40 mg, 0,10 mmol) y del Intermedio 120d (44 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 65 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (30,0 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,62 – 0,67 (2H, m), 0,83 – 0,89 (2H, m), 1,12 (2H, q), 1,27 (3H, d), 1,62 – 1,65 (1H, m),

1,79 – 1,99 (8H, m), 2,20 (2H, d), 2,30 – 2,36 (1H, n), 2,40 – 2,45 (3H, m), 2,68 (1H, d), 2,77 (2H, t), 3,51 (2H, d), 3,58 (2H, d), 3,61 – 3,65 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,12 (1H, t), 4,60 (1H, d), 4,95 (1H, dd), 6,49 (2H, s), 6,88 (2H, dd), 7,21 – 7,27 (1H, m), 7,42 (3H, d), 7,51 – 7,59 (3H, m), 7,92 – 7,98 (2H, m), 8,16 (1H, d), 8,25 (1H, s), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES+)$[M+H]^+$ = 839,4.

EJEMPLO 241

Intermedio 241a:

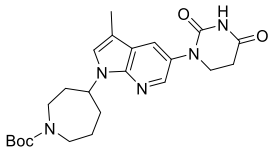
4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a a partir de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridina (800 mg, 3,79 mmol) y 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1224 mg, 5,69 mmol). El producto crudo se purificó mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) para proporcionar el compuesto del título (1400 mg, 90 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,43 (9H, d), 1,65 – 1,76 (1H, m), 1,83 – 1,90 (2H, m), 1,96 – 2,06 (3H, m), 2,22 (3H, s), 3,23 – 3,30 (1H, m), 3,36 – 3,49 (2H, m), 3,54 – 3,68 (1H, m), 4,67 – 4,77 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,23 – 8,26 (1H, m); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 408,1.

Intermedio 241b:

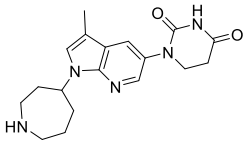
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 2b a partir del Intermedio 241a (800 mg, 1,96 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (590 mg, 68 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,45 (9H, d), 1,68 – 1,79 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 1,97 – 2,11 (3H, m), 2,25 (3H, s), 2,76 (2H, t), 3,25 – 3,32 (1H, m), 3,37 – 3,50 (2H, m), 3,54 – 3,69 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,71 – 4,81 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, t), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,2.

Intermedio 241c:

1-(1-(azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TsOH (339 mg, 1,97 mmol) se añadió al Intermedio 241b (580 mg, 1,31 mmol) en MeCN (10 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (100 ml), se filtró a través de papel de filtro, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (740 mg, 94 %) como un sólido blanco y sal de TsOH, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 342,1.

Intermedio 241d:

(*R**)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepan-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

y

Intermedio 241e:

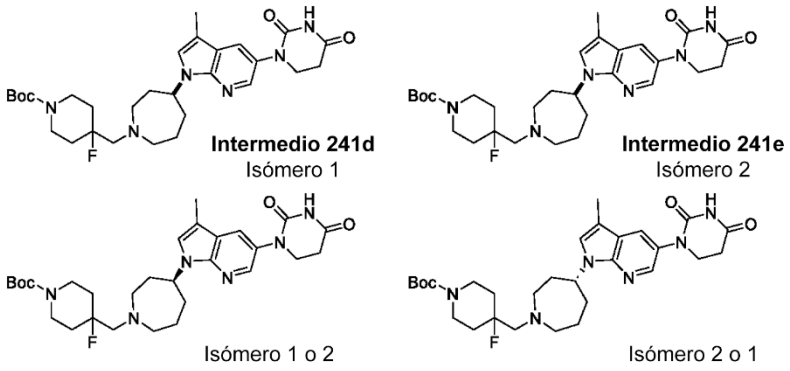
(*R**)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepan-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

((*configuraciones absolutas aún no confirmadas))

(*S*)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepan-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

y

(*R*)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)azepan-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 6f (685 mg, 1,88 mmol) se añadió a DIPEA (0,655 ml, 3,75 mmol) y al Intermedio 241c (750 mg, 1,25 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio una mezcla racémica de

los compuestos del título (300 mg, 43 %) como un sólido blanco. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MTBE con 0,5 % de 2 M de NH_3 en MeOH, Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min; isocrático 20 % de B) dio el Intermedio 241d (120 mg, 41 %, >99 % ee) que se eluyó primero de la columna como un sólido blanco y el Intermedio 241e (110 mg, 38 %, >99 % ee) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, d), 1,52 – 1,73 (3H, m), 1,75 – 1,99 (5H, m), 2,03 – 2,18 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,70 – 2,79 (4H, m), 2,81 – 2,92 (4H, m), 3,04 (2H, s), 3,71 – 3,84, (4H, m), 4,84 – 4,97 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,83 – 7,91 (1H, m), 8,14 – 8,21 (1H, m), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) [M+H]+ = 557,3.

EJEMPLO 241:

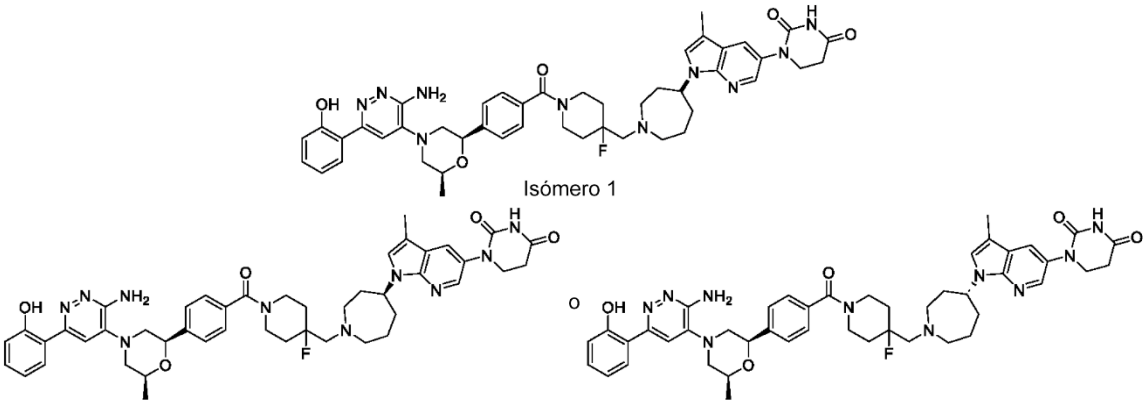
1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



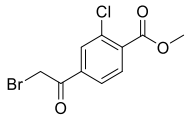
Isómero 1

Se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) a una solución agitada del Intermedio 241d (70 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,75 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió DIPEA (0,066 ml, 0,38 mmol) y el Intermedio 65e (53,7 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml). A la solución resultante se añadió HATU en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, y se diluyó con DCM-IPA (5:1, 50 ml), y se lavó secuencialmente con 2 % de NH_4OH ac. (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (20,0 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,24 –1,27 (3H, m), 1,68 – 1,74 (2H, m), 1,75 – 1,82 (2H, m), 1,88 (2H, d), 1,92 – 2,00 (2H, m), 2,07 – 2,16 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (1H, d), 2,70 (1H, t), 2,73 – 2,79 (3H, m), 2,82 (1H, s), 2,83 – 2,92 (4H, m), 3,13 (1H, s), 3,48 – 3,55 (3H, m), 3,58 (1H, d), 3,80 (2H, t), 4,07 – 4,15 (1H, m), 4,29 (1H, s), 4,84 – 4,91 (1H, m), 4,95 (1H, d), 6,49 (2H, s), 6,84 – 6,91 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,41 – 7,49 (3H, m), 7,51 – 7,59 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 242:

Intermedio 242a:

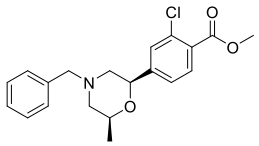
4-(2-bromoacetil)-2-clorobenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 228a usando 2-cloro-4-yodobenzoato de metilo (10 g, 33,73 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (6,40 g, 65 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,99 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,90– 7,93 (2H, m), 8,05 – 8,08 (1H, m); masa no observada.

Intermedio 242b:

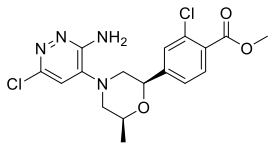
4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoato de metilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 65a usando el Intermedio 242a (6 g, 20,58 mmol) y (*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,74 g, 22,64 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,800 g, 10 %) como una goma naranja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 (3H, d), 1,91 (1H, t), 1,98 (1H, t), 2,82 (1H, d), 2,92 (1H, d), 3,51 – 3,61 (2H, m), 3,86 – 3,90 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,67 (1H, d), 7,30 – 7,32 (1H, m), 7,33 – 7,38 (5H, m), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, d); m/*z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 360,0.

Intermedio 242c:

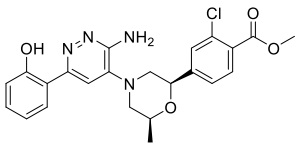
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoato de metilo



Se añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (318 mg, 2,22 mmol) al Intermedio 242b (800 mg, 2,22 mmol) en DCE (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron DMSO (5 ml), DIPEA (1,553 ml, 8,89 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (695 mg, 3,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (500 mg, 57 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 (3H, d), 2,43 – 2,50 (2H, m), 3,40 (1H, d), 3,55 (1H, d), 3,87 (3H, s), 4,01 – 4,08 (1H, m), 4,90 – 4,97 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,49 – 7,54 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 397,2.

Intermedio 242d:

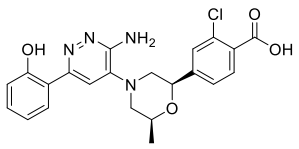
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoato de metilo



$Pd(dppf)Cl_2$ (92 mg, 0,13 mmol) se añadió a K_3PO_4 (801 mg, 3,78 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (260 mg, 1,89 mmol) y el Intermedio 242c (500 mg, 1,26 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 3 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (270 mg, 47 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 (3H, d), 2,54 – 2,67 (1H, m), 3,44 – 3,63 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,97 – 4,06 (2H, m), 4,92 – 5,03 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,78 – 6,91 (2H, m), 7,17 – 7,25 (1H, m), 7,50 – 7,56 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,81 – 7,86 (1H, m), 7,93 (1H, d), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 455,1.

Intermedio 242e:

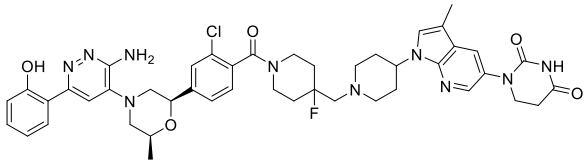
Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoico



LiOH (142 mg, 5,94 mmol) se añadió al Intermedio 242d (270 mg, 0,59 mmol) en agua (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeOH en agua) dio el compuesto del título (160 mg, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 (3H, d), 2,54 – 2,66 (2H, m), 3,43 – 3,55 (2H, m), 4,03 – 4,11 (1H, m), 4,82 – 4,89 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,83 – 6,91 (2H, m), 7,19 – 7,26 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,54 (1H, s), 7,92 – 7,98 (1H, m), 14,21 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 441,2.

EJEMPLO 242:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



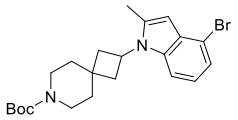
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 161a (30 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 242e (29,9 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 49 a 56 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (10,0 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,25 (3H, d), 1,64 – 1,78 (2H, m), 1,81 – 1,88 (3H, m), 1,98 – 2,10 (3H, m), 2,25 (3H, s), 2,31 – 2,40 (2H, t), 2,55 (1H, d), 2,59 – 2,72 (3H, m), 2,76 (2H, t), 3,02 – 3,08 (2H, m), 3,12 – 3,26 (3H, m), 3,48 – 3,55 (1H, m), 3,57 – 3,63 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 – 4,15 (1H, m), 4,28 – 4,35 (1H, m), 4,57 – 4,63 (1H, m), 4,96 (1H, d), 6,50 (2H, s), 6,86 – 6,90 (2H, m), 7,22 – 7,26 (1H, m), 7,40 – 7,54 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,95 – 7,98 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 865,4.

EJEMPLO 243:

Intermedio 243a:

2-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

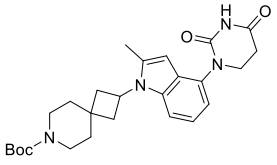
872



Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a a partir de 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (4,60 g, 19,04 mmol) y 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (2 g, 9,52 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,60 g, 63 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,54–1,75 (5H, m), 2,45 (4H, d), 2,56 (2H, t), 3,28 (2H, d), 3,38 (2H, d), 4,92–5,05 (1H, m), 6,19 (1H, t), 6,99 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,61 (1H, d); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ =433,1.

Intermedio 243b:

2-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

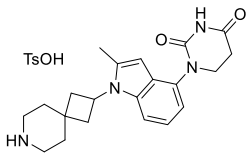


Preparado de una manera análoga al Intermedio 2b a partir del Intermedio 243a (1 g, 2,31 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 90 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,450 g, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 1,42 (9H, s), 1,64–1,74 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,50–2,51 (2H, d), 2,51–2,52 (2H, d), 2,75 (2H, t), 3,32 (4H, t), 3,74 (2H, t), 4,91–5,09 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,55 (1H, d), 10,32 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 467,1

873

Intermedio 243c:

1-(2-metil-1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TsOH (317 mg, 1,84 mmol) se añadió al Intermedio 243b (430 mg, 0,92 mmol) en MeCN (9 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (480 mg, 70 %) como un sólido morado y sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =367,1.

EJEMPLO 243:

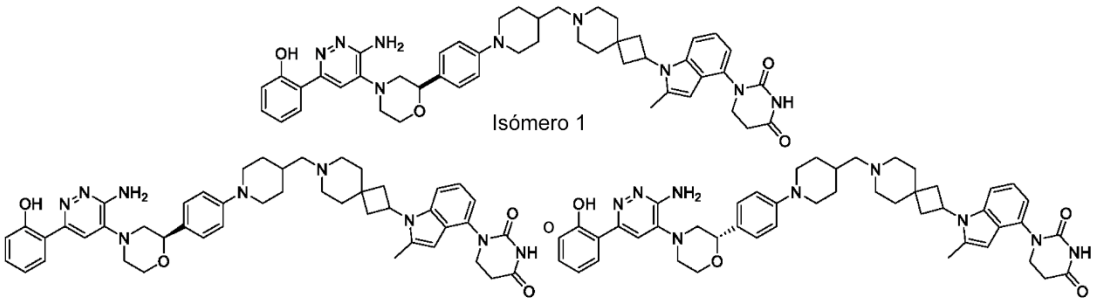
(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



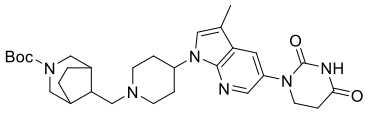
Se añadió ácido fórmico (1,5 ml) al Intermedio 237e (85 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Intermedio 243c (100 mg, 0,13 mmol) en DCE-NMP (1:1, 1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (143 mg, 0,67 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 ac. sat. (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (20 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 1,22 (2H, d), 1,80 (7H, d), 2,28 (2H, s), 2,43 (7H, s), 2,57 (3H, t), 2,66 (2H, t), 2,71–2,81 (3H, m), 2,87 (1H, t), 3,45 (3H, d), 3,65–3,78 (4H, m), 4,03 (2H, t), 4,71 (1H, d), 4,97 (1H, t), 6,16 (1H, s), 6,45 (2H, s), 6,83–6,97 (5H, m), 7,07 (1H, t), 7,19–7,31 (3H, m), 7,55 (2H, t), 7,95 (1H, dd), 10,32 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 810,4.

EJEMPLO 244

Intermedio 244a:

8-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo

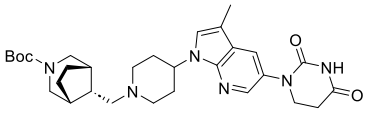
875



Triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,52 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermedio 93c (85 mg, 0,26 mmol) y 8-formil-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (78 mg, 0,33 mmol) en DCM–*i*PrOH (4:1, 2,1 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y agua (2 ml). Se separaron las fases. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (127 mg, 88 %) como un sólido blanco y una mezcla de diastereómeros. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 552.

Intermedio 244b:

(1*R*,5*S*,8*s*)-8-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

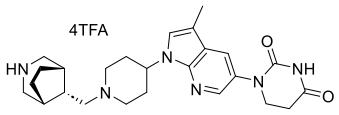


La purificación del Intermedio 244a (127 mg, 0,23 mmol) mediante SFC quiral (columna: IH de 21 mm × 250 5 µm, isocrático 15 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$) dio el compuesto del título (30 mg, 23 %) que se eluyó segundo de la columna. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 1,47 (9H, s), 1,57 - 1,70 (2H, m, se superpone con agua residual), 1,78 (2H, dt), 1,90 - 1,98 (1H, m), 1,99 - 2,18 (6H, m), 2,21 - 2,30 (2H, m), 2,33 - 2,35 (3H, m), 2,68 (2H, d),

2,89 (2H, t), 3,06 - 3,21 (4H, m), 3,55 (1H, br d), 3,62 (1H, br d), 3,91 (2H, t), 4,72 - 4,80 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,74 (1H, br s), 7,79 (1H, d), 8,21 (1H, d); *m/z* ES+ $[M+H]^+$ = 551,0.

Intermedio 244c:

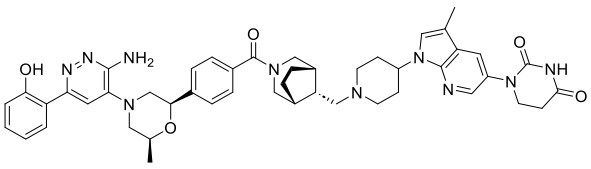
1-(1-(1-(((1*R*,5*S*,8*s*)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (75 µl, 0,98 mmol) a una mezcla del Intermedio 244b (27 mg, 0,05 mmol) en DCM (415 µl). La solución se dejó reposar a t.a. durante 2,5 h. La reacción se diluyó con DCM y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (43,0 mg, 97 %) como la sal de *tetrakis* TFA, basada en un rendimiento cuantitativo. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 451,4

EJEMPLO 244:

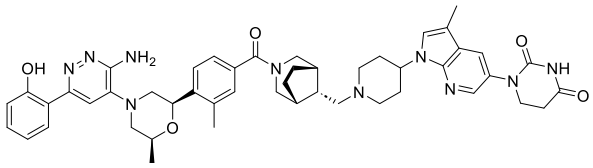
1-(1-(1-(((1*R*,5*S*,8*S*)-3-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (9,73 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 244c (21,6 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH4OH) dio el compuesto del título (11,0 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,21 - 1,30 (3H, m), 1,38 (1H, br s), 1,55 (1H, br s), 1,72 (2H, br s), 1,85 - 2,13 (6H, m), 2,15 - 2,29 (5H, m), 2,45 - 2,58 (2H, m, se superpone con el solvente residual), 2,63 - 2,87 (5H, m), 3,04 - 3,20 (4H, m), 3,43 - 3,61 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,07 - 4,22 (2H, m), 4,65 (1H, br s), 4,94 (1H, br d), 6,50 (2H, s), 6,84 - 6,91 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,39 (2H, d), 7,47 - 7,55 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,96 (1H, br d), 8,18 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* ES+ $[M+H]^+$ = 839,5.

EJEMPLO 245:

1-(1-(1-(((1*R*,5*S*,8*S*)-3-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

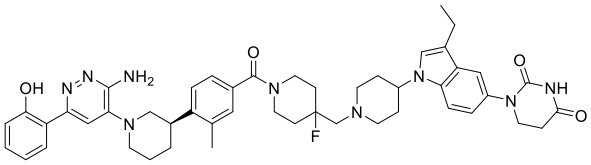


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (9,1 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 244c (17,8 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeOH en 0,1 % de NH_4OH) y la liofilización a partir de MeCN/MeOH/agua dieron el compuesto del título (7,5 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,20 - 1,30 (3H, m), 1,37 (1H, br s), 1,54 (1H, br s), 1,71 (2H, br s), 1,83 - 1,95 (3H, m), 1,96 - 2,10 (3H, m), 2,11 - 2,20 (3H, m), 2,25 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,48 - 2,57 (1H,

m, se superpone con el solvente residual), 2,67 - 2,79 (5H, m), 3,04 - 3,16 (4H, m), 3,47 (1H, br d), 3,55 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,07 - 4,23 (2H, m), 4,56 - 4,69 (1H, m), 5,03 (1H, br d), 6,44 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,21 - 7,27 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,52 - 7,60 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,23 (1H, br s); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 853,6.

EJEMPLO 246:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

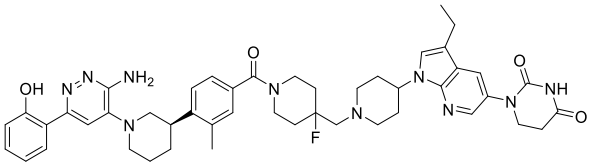


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (20,22 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 8e (34,2 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (9,27 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 (3H, t), 1,59 - 1,80 (3H, m), 1,84 - 2,05 (9H, m), 2,36 - 2,45 (5H, m), 2,58 - 2,76 (7H, m), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,04 (2H, br d), 3,10 - 3,30 (3H, m), 3,35 - 3,66 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,11 - 4,38 (2H, m), 6,27 (2H, s), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 10,24 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 842,5.

EJEMPLO 247:

879

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

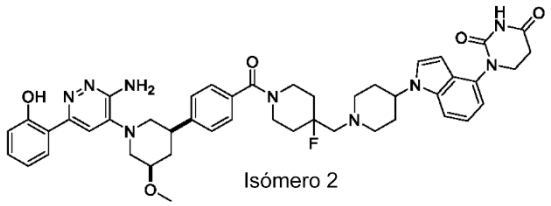


Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (20,22 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (40,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,0 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 - 1,30 (3H, m), 1,60 - 2,19 (13H, m), 2,30 - 2,45 (5H, m), 2,58 - 2,81 (7H, m), 2,83 - 2,94 (1H, m), 2,96 - 3,28 (4H, m), 3,42 - 3,65 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,11 - 4,37 (1H, m), 4,52 - 4,69 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,21 - 7,26 (3H, m), 7,41 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,90 - 7,95 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, br s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 843,6

EJEMPLO 248:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



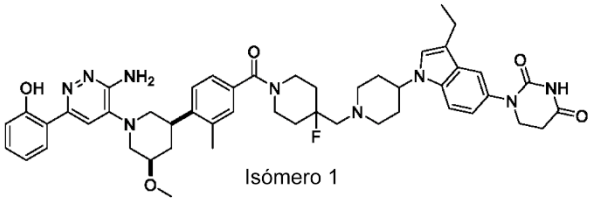
Isómero 2

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 61k (12 mg, 0,03 mmol) y del Intermedio 11b (23,1 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (8,0 mg, 37 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,62 - 1,81 (3H, m), 1,79 - 1,93 (4H, m), 1,93 - 2,03 (4H, m), 2,31 - 2,36 (1H, m), 2,39 - 2,45 (2H, m), 2,58 - 2,61 (1H, m), 2,63 - 2,67 (1H, m), 2,69 - 2,78 (4H, m), 3,02 - 3,06 (2H, m), 3,13 - 3,19 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,66 - 3,85 (6H, m), 4,31 - 4,38 (1H, m), 6,34 - 6,38 (2H, m), 6,39 - 6,42 (1H, m), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,91 - 6,99 (1H, m), 7,10 - 7,15 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,35 - 7,41 (2H, m), 7,41 - 7,47 (2H, m), 7,47 - 7,54 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (1H, d), 10,33 (1H, s), 14,10 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,6.

EJEMPLO 249:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



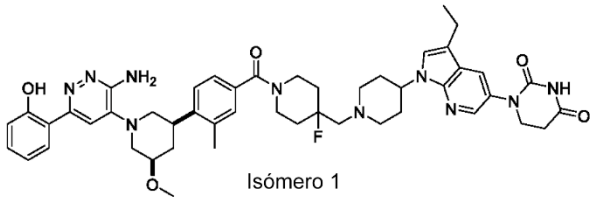
Isómero 1

Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (24 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 8e (27,3 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (23,0 mg, 66 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,24 (3H, t), 1,48 - 1,58 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 2,03 (6H, m), 2,23 - 2,30 (1H, m), 2,35 - 2,43 (5H, m), 2,42 - 2,47 (1H, m), 2,59 - 2,70 (4H, m), 2,70 - 2,73 (2H, m), 2,74 - 2,83 (1H, m), 2,99 - 3,06 (2H, m), 3,07 - 3,26 (2H, m), 3,30 - 3,34 (2H, m), 3,36 - 3,39 (3H, m), 3,41 - 3,46 (1H, m), 3,70 - 3,80 (3H, m), 3,80 - 3,86 (1H, m), 4,15 - 4,34 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 7,20 - 7,25 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,92 - 7,95 (1H, m), 10,21 (1H, s), 14,05 - 14,28 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 872,5.

EJEMPLO 250:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

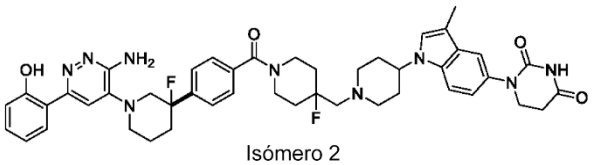
Preparado de una manera análoga al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (24 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 149f (32 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante

RPC (gradiente de elución: 15 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (23,0 mg, 66 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,25 (3H, t), 1,46 - 1,61 (1H, m), 1,62 - 2,00 (6H, m), 2,00 - 2,13 (2H, m), 2,21 - 2,31 (1H, m), 2,32 - 2,44 (5H, m), 2,53 - 2,70 (5H, m), 2,71 - 2,82 (3H, m), 2,99 - 3,07 (2H, m), 3,07 - 3,22 (1H, m), 3,32 - 3,41 (5H, m), 3,40 - 3,48 (1H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,73 - 3,86 (4H, m), 4,15 - 4,35 (1H, m), 4,56 - 4,63 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,20 - 7,25 (3H, m), 7,39 - 7,43 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,89 - 7,91 (1H, m), 7,91 - 7,98 (1H, m), 8,14 - 8,18 (1H, m), 10,35 (1H, s), 13,65 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 251:

(*S**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

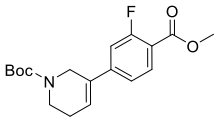
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 138g (17 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 1k (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18 mg, 56 %) como un sólido blanco amorfo seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,61 - 2,03 (9H, m), 2,05 - 2,16 (1H, m), 2,17 - 2,30 (5H, m), 2,35 - 2,43 (2H, m), 2,57 - 2,65 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,90 - 2,98 (1H, m), 2,98 - 3,06 (2H, m), 3,07 - 3,22 (2H, m), 3,37 -

3,47 (2H, m), 3,61 - 3,69 (2H, m), 3,75 (2H, t), 4,18 - 4,35 (2H, m), 6,10 (2H, s), 6,84 - 6,90 (2H, m), 7,01 - 7,06 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,43 - 7,51 (3H, m), 7,56 - 7,62 (3H, m), 7,93 (1H, d), 10,23 (1H, s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 832,5.

EJEMPLO 252

Intermedio 252a:

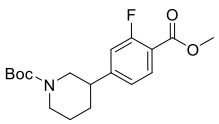
5-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 45a a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,23 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (754 mg, 3,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (825 mg, 76 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,43 (9H, s), 2,23 - 2,33 (2H, m), 3,44 - 3,50 (2H, m), 3,82 - 3,88 (3H, m), 4,16 - 4,26 (2H, m), 6,52 - 6,60 (1H, m), 7,34 - 7,43 (2H, m), 7,82 - 7,90 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M-Boc+2H]^+$ = 236,1.

Intermedio 252b:

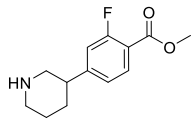
3-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 54b a partir del Intermedio 252a (825 mg, 2,46 mmol). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (733 mg, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,49 (9H, s), 1,56 - 1,70 (2H, m), 1,75 - 1,86 (1H, m), 1,99 - 2,12 (1H, m), 2,62 - 2,96 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,07 - 4,31 (2H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,08 - 7,17 (1H, m), 7,85 - 7,94 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M\text{-Boc}]^+$ = 238,2.

Intermedio 252c:

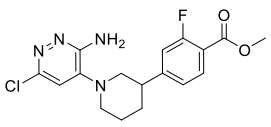
2-fluoro-4-(piperidin-3-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 252b (100 mg, 0,30 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (105 mg, 100 %) en forma de una sal de ácido trifluoroacético como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 238,8.

Intermedio 252d:

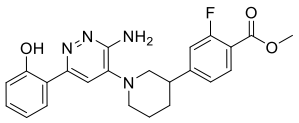
4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 252c (445 mg, 2,54 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 de EtOH/EtOAc] en hexanos) dio el compuesto del título (354 mg, 52 %) como un sólido marrón amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,55 - 1,70 (1H, m), 1,80 - 1,89 (2H, m), 1,94 - 1,99 (1H, m), 2,59 - 2,65 (1H, m), 2,65 - 2,72 (1H, m), 3,10 - 3,19 (1H, m), 3,40 - 3,51 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,12 - 6,19 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,27 - 7,39 (2H, m), 7,75 - 7,89 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 365,0.

Intermedio 252e:

4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo



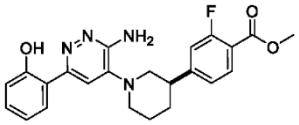
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 252d (354 mg, 0,97 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1 a 7 % de MeOH/ en DCM) dio el compuesto del título (284 mg, 69 %) como un sólido marrón amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,60 - 1,73 (1H, m), 1,83 - 1,95 (2H, m), 1,96 - 2,03 (1H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,77 - 2,85 (1H, m), 3,15 - 3,25 (1H, m), 3,48 - 3,56 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,21 - 6,36 (2H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,35 - 7,41 (1H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,83 - 7,89 (1H, m), 7,90 - 7,96 (1H, m), 14,13 - 14,38 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 423,4.

Intermedio 252f:

(*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo

(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



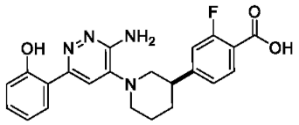
Isómero 2

El Intermedio 252e (200 mg, 0,49 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó usando las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ 21 x 250 mm, fase móvil: 35 % de MeOH en $scCO_2$; tasa de flujo: 75,0 ml/min; BPR: 100 bar; Temperatura de columna: 40 °C para dar el compuesto del título que se eluyó segundo de la columna (70 mg, 34 % de rendimiento, 96 % ee) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$= 423,2.

Intermedio 252g:

Ácido (*R**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



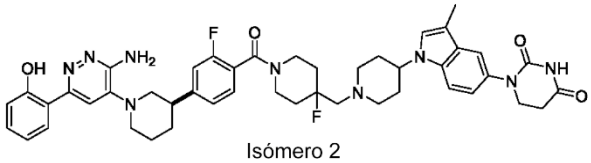
Isómero 2

Preparado con un método análogo al Intermedio 26j a partir del Intermedio 252f (70 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se concentró parcialmente in vacuo, se acidificó con 1 M de HCl ac. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (48 mg, 71 %) como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 407,2.

EJEMPLO 252:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

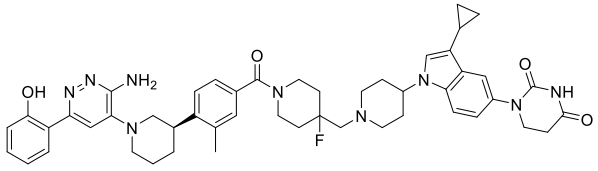


Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 252g (10,0 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 1g (26,4 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (7,0 mg, 34 %) como un sólido blanco amorfo seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,55 - 1,80 (3H, m), 1,83 - 2,03 (9H, m), 2,22 (3H, s), 2,40 (2H, br t), 2,55 - 2,68 (3H, m), 2,72 (3H, t), 2,82 (1H, br t), 3,02 (2H, br d), 3,15 (3H, br d), 3,54 (2H, br d), 3,76 (2H, t), 4,21 - 4,34 (2H, m), 6,29 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,26 - 7,34 (3H, m), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,46 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,94 (1H, d), 10,23 (1H, s), 13,92 - 14,47 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 832,2.

EJEMPLO 253:

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

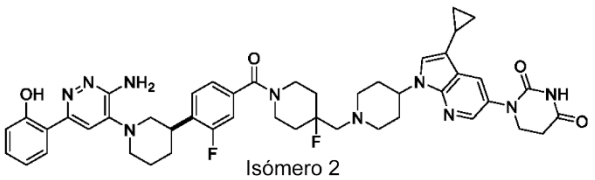


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 12g (15 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 8e (31 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,7 mg, 62 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 0,56 - 0,65 (2H, m), 0,80 - 0,89 (2H, m), 1,22 - 1,29 (1H, m), 1,60 - 1,82 (4H, m), 1,85 - 2,14 (10H, m), 2,41 (3H, s), 2,74 (2H, s), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,87 - 2,93 (1H, m), 2,99 - 3,19 (3H, m), 3,21 - 3,31 (4H, m), 3,47 - 3,70 (3H, m), 3,78 (2H, s), 4,06 - 4,58 (2H, m), 6,20 - 6,72 (2H, m), 6,86 - 6,95 (2H, m), 7,04 - 7,11 (1H, m), 7,16 - 7,31 (4H, m), 7,25 - 7,30 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,54 (2H, br d), 7,77 - 7,95 (1H, m), 10,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 854,4.

EJEMPLO 254:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



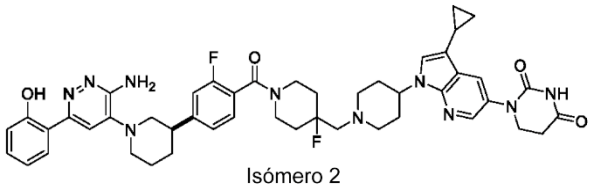
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 57g (10 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 20g (27 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,2 mg, 39 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 0,66 (2H, br d), 0,87 (2H, br d), 1,13 - 1,33 (1H, m), 1,62 - 2,24 (12H, m), 2,37 (1H, br s), 2,62 (2H, br s), 2,72 - 2,82 (3H, m), 3,01 (2H, br d), 3,06 - 3,23 (2H, m), 3,36 - 3,42 (2H, m), 3,43 - 3,54 (2H, m), 3,58 (3H, br s), 3,82 (2H, br t), 4,31 (1H, br s), 4,52 - 4,84 (1H, m), 6,16 - 6,80 (2H, m), 6,84 - 7,02 (2H, m), 7,24 - 7,32 (3H, m), 7,32 - 7,48 (1H, m), 7,56 (2H, br s), 7,78 - 7,88 (1H, m), 7,95 (1H, br s), 8,19 (1H, s), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,5.

EJEMPLO 255:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



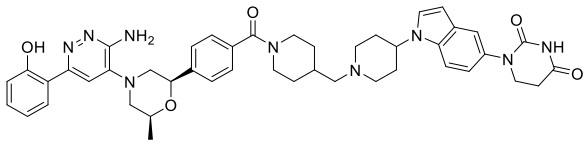
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 252g (10 mg, 27 mmol) y del Intermedio 20g (27,2 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14 mg, 65 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ

0,61 - 0,71 (m, 2H), 0,81 - 0,91 (m, 2H), 1,57 - 1,79 (m, 3H), 1,80 - 1,97 (m, 6H), 1,98 - 2,19 (m, 4H), 2,24 - 2,47 (m, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 2H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 2,96 - 3,21 (m, 4H), 3,28 (br s, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,25 - 4,39 (m, 1H), 4,52 - 4,76 (m, 1H), 6,24 - 6,48 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,88 - 7,93 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 1H), 10,38 (s, 1H); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,5.

EJEMPLO 256:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

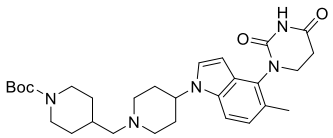


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 108b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14,2 mg, 40 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,98 - 1,15 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,59 - 1,75 (1H, m), 1,76 - 2,03 (6H, m), 2,06 - 2,28 (4H, m), 2,50 - 2,57 (1H, m), 2,62 - 2,87 (4H, m), 2,98 (3H, br d), 3,38 - 3,66 (3H, m), 3,75 (2H, t), 4,04 - 4,17 (1H, m), 4,27 - 4,36 (1H, m), 4,47 (1H, br d), 4,93 (1H, dd), 6,35 - 6,53 (3H, m), 6,80 - 6,93 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,38 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,46 - 7,59 (5H, m), 7,94 (1H, dd), 10,23 (1H, br s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 798,7.

EJEMPLO 257

Intermedio 257a:

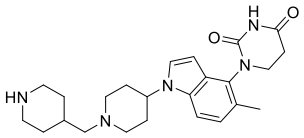
4-((4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial de 2 drams con el Intermedio 59e (50 mg, 0,15 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (49 mg, 0,23 mmol). Se añadió DCM (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 50 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (62 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 - 1,02 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 (3H, br d), 1,86 - 2,01 (4H, m), 2,09 - 2,20 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,61 - 2,88 (4H, m), 2,96 (2H, br d), 3,56 (1H, ddd), 3,70 - 3,78 (1H, m), 3,92 (2H, br d), 4,27 - 4,37 (1H, m), 6,38 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,47 (1H, d), 10,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,3.

Intermedio 257b:

1-(5-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Una mezcla del Intermedio 257a (62 mg, 0,12 mmol) y ácido fórmico (6,8 ml, 178 mmol) se agitó a t.a. durante 20 min y se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó con DCM (3x). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (32 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 - 1,05 (2H, m), 1,59 (1H, ddd), 1,66 (2H, br d), 1,88 - 2,04 (4H, m), 2,09 - 2,20 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,41 - 2,49 (2H, m), 2,69 - 2,78 (1H, m), 2,79 - 2,88 (1H, m), 2,89 - 3,02 (4H, m), 3,57 (1H, ddd), 3,70 - 3,82 (1H, m), 4,24 - 4,40 (1H, m), 6,39 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,49 (1H, d), 10,30 (1H, br s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 424,4.

EJEMPLO 257:

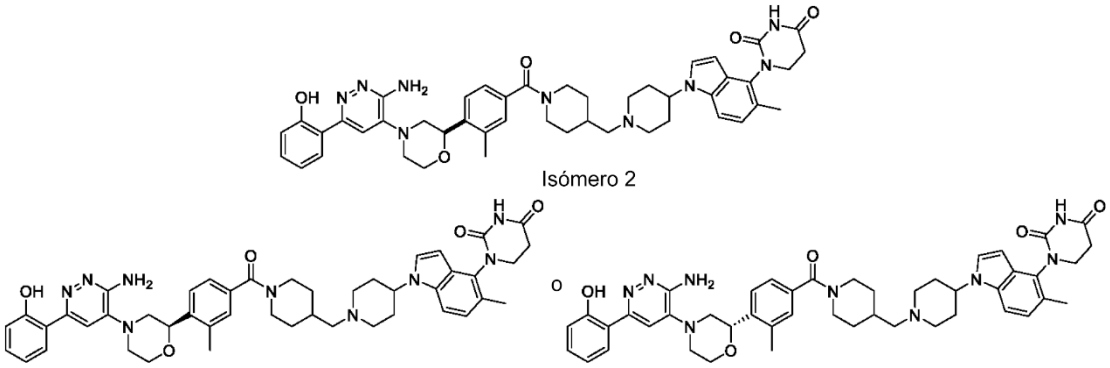
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



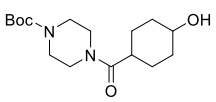
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (17 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 257b (15 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,0 mg, 39 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,07 (2H, br d), 1,55 - 2,05 (7H, m), 2,14 (2H, br t), 2,22 (5H, s), 2,39 (3H, s), 2,69 - 2,92 (5H, m), 2,97 (3H, br d), 3,46 - 3,68 (4H, m), 3,73 (1H, ddd), 4,07 (2H, br d), 4,24 - 4,36 (1H, m), 4,46 (1H, br s), 4,90 - 5,05 (1H, m), 6,33 - 6,47 (3H, m), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,15 - 7,26 (3H, m), 7,42 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 10,29 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,6.

EJEMPLO 258

Intermedio 258a:

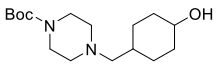
4-(4-hidroxiciclohexano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



HATU (72,5 g, 190,75 mmol) se añadió en porciones al ácido 4-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (25 g, 173,41 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (35,5 g, 190,75 mmol) y Et_3N (48,3 ml, 346,81 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (1,50 l). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,40 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La trituración con EtOAc (500 ml) dio el compuesto del título (44,0 g, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,48 (9H, s), 1,52 – 1,64 (4H, m), 1,86 –1,92 (2H, m), 1,93 – 2,02 (2H, m), 2,49 – 2,55 (1H, m), 3,38 – 3,60 (8H, m), 4,01 – 4,05 (1H, m), no se observó un protón unido al oxígeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 313,3.

Intermedio 258b:

4-((4-hidroxiciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió Bh_3·de DMS en THF (400 ml, 800,00 mmol) gota a gota al Intermedio 258a (42,5 g, 136,04 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (300 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo crudo se trituró con EtOAc (100 ml) para dar el compuesto del título (34,0 g, 84 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,31 – 1,43 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,50 – 1,79 (8H, m), 2,13 – 2,47 (6H, m), 3,40 – 3,48 (4H, m), 4,00 (1H, brs); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 299,1.

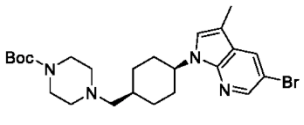
Intermedio 258c:

4-(((1s,4s)-4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

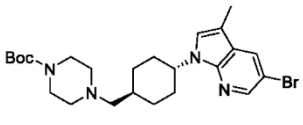
y

Intermedio 258d:

4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Intermedio 258c



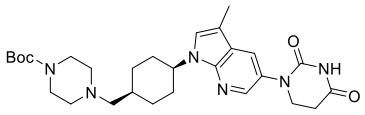
Intermedio 258d

Preparado con un método análogo al Intermedio 234a a partir del Intermedio 258b (3 g, 10,05 mmol) y 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,122 g, 10,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,4 % de NH_4HCO_3) dio una mezcla de isómeros cis y trans (2,0 g, 41 %) como un sólido amarillo. La purificación mediante SFC (columna: CHIRALPAK IF 3*25 cm, 5 µm; gradiente de elución: isocrático 30 % [1:1 de MeCN:MeOH con 1 % de 2 M de NH_3 en MeOH] en $scCO_2$; tasa de flujo: 100 ml/min) dio el Intermedio 258c (900 mg, 18 %) que se eluyó primero de la columna y el Intermedio 258c (1,00 g, 20 %) que se eluyó segundo de la columna como unos sólidos amarillos. Intermedio 258c: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,23 – 1,30 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,74 – 1,89 (8H, m), 1,96 – 2,01 (1H, m), 2,26 – 2,29 (3H, m), 2,41 (5H, d), 3,44 (4H, t), 4,64 – 4,75 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/*z (ES+) $[M+H]^+$ = 491. Intermedio 258d: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 – 0,97 (2H, m), 1,13 – 1,26 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,64 – 1,77

(3H, m), 1,96 – 2,01 (2H, m), 2,05 – 2,10 (2H, m), 2,19 (2H, d), 2,26 (3H, d), 2,33 – 2,37 (3H, m), 3,41 – 3,45 (4H, m), 7,06 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,28 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 491.

Intermedio 258e:

4-(((1*s*,4*s*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

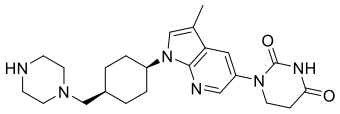


Se añadió dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (627 mg, 5,49 mmol) a GPhos Pd G6 (87 mg, 0,09 mmol), GPhos (49,1 mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (1790 mg, 5,49 mmol) y el Intermedio 258c (900 mg, 1,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (600 mg, 62 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,60 – 1,72 (4H, m), 1,73– 1,81 (2H, m), 1,88 – 2,00 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,32–2,39 (4H, m), 2,40– 2,45 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,29 – 3,32 (4H, m), 3,81 (2H, t), 4,54 – 4,72 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 525,4.

Intermedio 258f:

1-(3-metil-1-((1*s*,4*s*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

897



Se añadió TFA (1,06 ml, 13,7 mol) a una solución del Intermedio 258e (600 mg, 1,14 mmol) en DCM (3,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml). DCM/IPA (2:1, 30 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropizó con hexanos (30 ml) para dar el compuesto del título (452 mg, 93 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,55 - 1,82 (7H, m), 1,85 - 2,02 (4H, m), 2,17 - 2,39 (8H, m), 2,63 - 2,78 (6H, m), 3,79 (2H, br t), 4,63 (1H, br t), 7,55 (1H, s), 7,85 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,14 - 10,55 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 425,4.

EJEMPLO 258:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

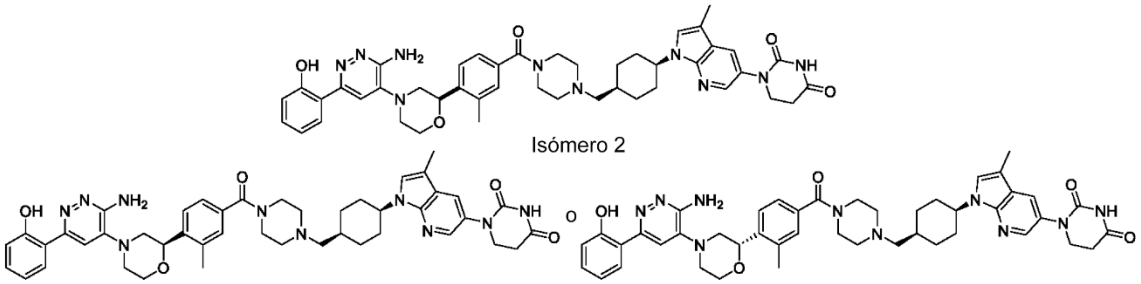
((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

898

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

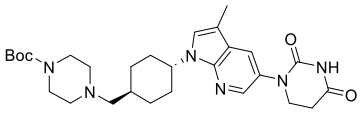


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 258f (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,6 mg, 70 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 1,73 (4H, m), 1,75 - 1,84 (2H, m), 1,89 - 2,03 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,32 - 2,50 (9H, m), 2,76 (2H, t), 2,80 - 2,94 (2H, m), 3,33 - 3,72 (6H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 (2H, br d), 4,59 - 4,72 (1H, m), 4,85 - 5,08 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,79 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,30 (3H, m), 7,50 - 7,61 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,5.

EJEMPLO 259

Intermedio 259a:

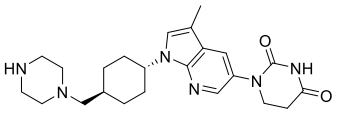
4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 258d (1 g, 2,03 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,250 g, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,07 – 1,18 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,61–1,65 (1H, s), 1,80 – 1,89 (2H, m), 1,89 – 1,97 (5H, m), 2,16 (2H, d), 2,26 (3H, d), 2,26–2,33 (4H, m), 2,76 (2H, t), 3,31 (3H, d), 3,81 (2H, t), 4,57 – 4,69 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 525,1.

Intermedio 259b:

1-(3-metil-1-((1*r*,4*r*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (1,84 ml, 23,8 mmol) a una solución del Intermedio 259a (624 mg, 1,19 mmol) en DCM (5,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml). DCM/IPA (2:1, 30 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (511 mg, 101 %) como un sólido blanquecino. El producto contiene ~7 % en peso de *i*PrOH. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,14 (2H, m), 1,56 - 1,65 (1H,

m), 1,73 - 1,94 (7H, m), 2,04 - 2,33 (9H, m), 2,58 - 2,80 (6H, m), 3,76 (2H, t), 4,55 - 4,64 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,83 (1H, d), 8,14 (1H, d), 9,95 - 10,78 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,4.

EJEMPLO 259:

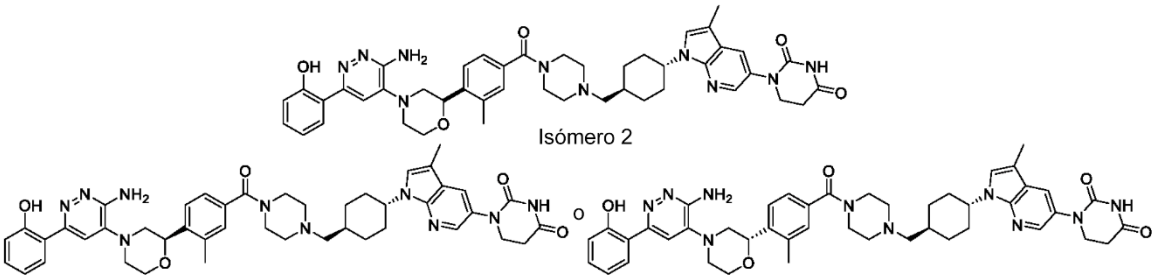
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 55j (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 %

de NH_4OH) dio el compuesto del título (30,1 mg, 83 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,05 - 1,19 (2H, m), 1,61 (1H, br d), 1,77 - 1,98 (6H, m), 2,18 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,27 - 2,46 (7H, m), 2,74 (2H, t), 2,79 - 2,92 (2H, m), 3,31 - 3,42 (2H, m), 3,47 - 3,71 (4H, m), 3,79 (2H, t), 4,01 - 4,12 (2H, m), 4,53 - 4,66 (1H, m), 4,96 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,79 - 6,92 (2H, m), 7,17 - 7,27 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,51 - 7,59 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,5.

EJEMPLO 260:

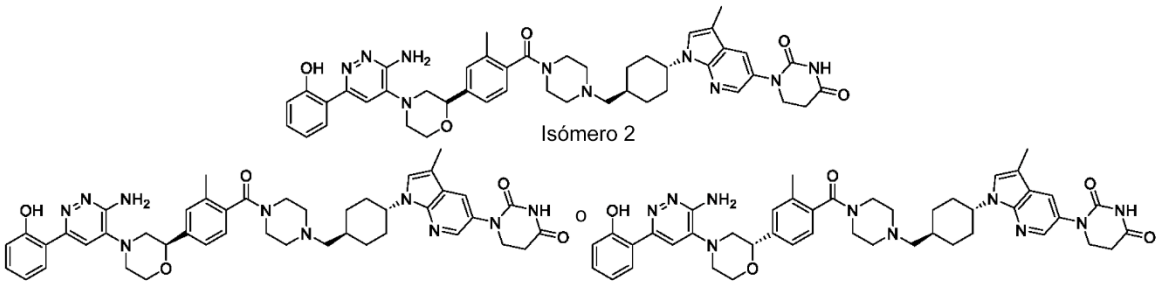
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

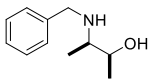


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 219d (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,0 mg, 60 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,17 (2H, m), 1,61 (1H, br s), 1,74 - 1,97 (6H, m), 2,13 - 2,45 (12H, m), 2,72 - 2,82 (3H, m), 2,87 (1H, td), 3,14 (2H, br s), 3,41 - 3,57 (2H, m), 3,66 (2H, br s), 3,79 (2H, t), 3,98 - 4,12 (2H, m), 4,50 - 4,65 (1H, m), 4,75 - 4,87 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,31 (1H, br d), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,90 - 7,95 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,5.

EJEMPLO 261

Intermedio 261a:

rac-(2*S*,3*R*)-3-(bencilamino)butan-2-ol

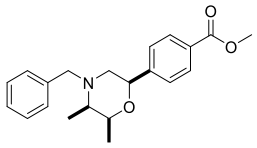


Perclorato de litio (11,1 g, 104 mmol) se añadió a una solución de *rac*-(2*R*,3*R*)-2,3-dimetiloxirano (6,22 ml, 69,3 mmol) y bencilamina (11,4 ml, 104 mmol) en MeCN (121 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [0,5 % de NH_4OH en MeOH] en DCM) y RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (5,81 g, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,91 (3H, d), 1,00 (3H, d), 1,77 (1H, br s), 2,45 (1H, qd), 3,60 (1H, dt), 3,63 - 3,69 (1H, m), 3,71 - 3,78 (1H, m), 4,28 (1H, d), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,25 - 7,35 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 180,2.

Intermedio 261b:

4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-bencil-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo

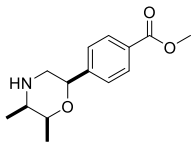


4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (8,32 g, 32,4 mmol) y K_2CO_3 (4,92 g, 35,6 mmol) se añadieron a una solución del Intermedio 261a (5,80 g, 32,4 mmol) en MeCN (108 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCM (50 ml), TFA (50 ml) y metil(fenil)silano (8,89 ml, 64,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. DCM (70 ml) y K_2CO_3 ac. sat./agua (1:2, 90 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0 a 13 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos; 3.ª purificación: 0 a 100 % de DCM en hexanos, después 0 a 40 % de EtOAc en DCM; 4.ª purificación: 0 a 20 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título

(5,65 g, 51 %) como un aceite amarillo que solidificó al reposar y una mezcla de diastereómeros del compuesto del título (2,94 g, 27 %, d.r. ~ 3,7:1 del compuesto del título con epímero en posición bencílica) como un aceite amarillo que se solidificó al reposar. Solo se usó el compuesto del título altamente enriquecido diastereoméricamente para las etapas posteriores. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,95 (3H, d), 1,07 (3H, d), 2,37 (1H, t), 2,53 (1H, dd), 2,69 (1H, qd), 3,53 - 3,61 (1H, m), 3,65 - 3,71 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,94 (1H, qd), 4,64 (1H, dd), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,38 (4H, m), 7,46 (2H, d), 7,91 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 340,2.

Intermedio 261c:

4-((2*R*,5*R*,6*S*)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo

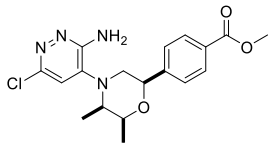


MeOH (100 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 261b (5,64 g, 16,6 mmol) y Pd/C (1,77 g, 1,66 mmol, 10 % en peso de paladio). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3x). La suspensión resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 261d:

4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo

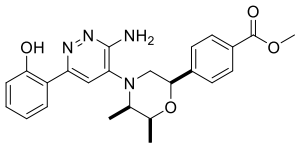
905



El Intermedio 261c (4,14 g, 16,6 mmol) se disolvió en DMA (26 ml). La mezcla se agitó a 50 °C y 15 mbar durante 20 minutos. Se añadieron 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6,92 g, 33,2 mmol), DIPEA (7,23 ml, 41,5 mmol) y metanosulfinato de sodio (0,85 g, 8,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 17 horas. Más 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (3,46 g, 16,6 mmol) y DIPEA (2,90 ml, 16,6 mmol) se añadieron y se continuó la agitación a 130 °C durante 5 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. Se añadieron DCM (50 ml) y salmuera (50 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0 a 80 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0 a 50 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (3H, d), 1,13 (3H, d), 3,04 (1H, dd), 3,10 - 3,19 (1H, m), 3,69 - 3,77 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,31 (1H, qd), 4,77 (1H, dd), 6,18 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,96 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,2.

Intermedio 261e:

4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo



1,4-dioxano (55 ml) y agua (6,2 ml) se añadieron a una mezcla del Intermedio 261d (2,32 g, 6,16 mmol), CPhos Pd G3 (124 mg, 0,15 mmol), CPhos (67 mg, 0,15 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (1,10 g, 8,00 mmol) y K_2CO_3 (2,55 g, 18,5 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (5x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 140 minuto. Se añadieron más CPhos Pd G3 (50 mg, 0,06 mmol) y CPhos (27 mg, 0,06 mmol) y se continuó la agitación a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió más ácido (2-hidroxifenil)borónico (423 mg g, 3,08 mmol) se añadió y se continuó agitando a 80 °C durante 100 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM/IPA (3:1, 40 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (30 ml) se añadieron. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (30 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (30 ml). La capa de NH_4Cl ac. se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (1,68 g, 63 %) como un sólido amarillo y se recuperó el Intermedio 261d (0,45 g, 19 %) como un sólido marrón. Intermedio 261e: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 (3H, d), 1,17 (3H, d), 3,12 (1H, dd), 3,39 (1H, t), 3,75 - 3,83 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,41 (1H, qd), 4,84 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,79 - 6,85 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,93 (1H, dd), 8,00 (2H, d), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,1.

Intermedio 261f:

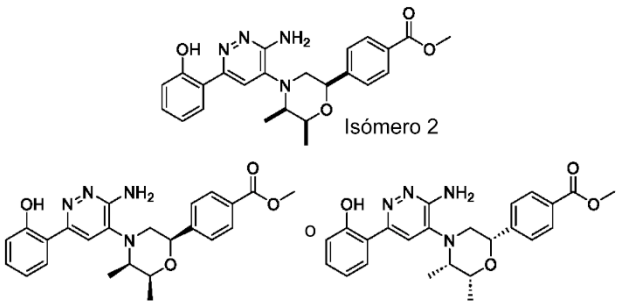
4-((2*R**,5*R**,6*S**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de metilo

o

4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



El Intermedio 261e (1,57 g, 3,61 mmol) se purificó usando SFC preparativa (columna: OJ-H 250x21 mm, 5 µM; fase móvil: 25 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 90 ml/min; Temperatura de columna: 40 °C) para dar el compuesto del título que se eluyó segundo de la columna (684 mg, 44 %, 95 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 (3H, d), 1,16 (3H, d), 3,10 (1H, dd), 3,37 (1H, t), 3,74 - 3,81 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,40 (1H, qd), 4,82 (1H, dd), 6,34 (2H, s), 6,81 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,64 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,99 (2H, d), 14,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,3.

Intermedio 261g:

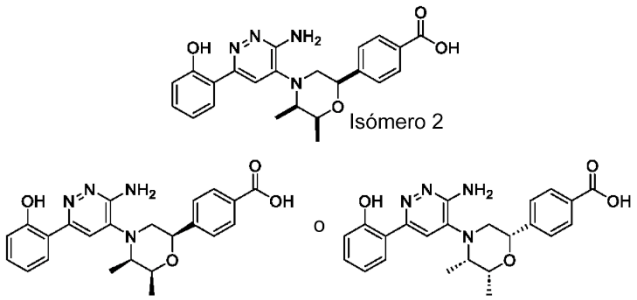
Ácido 4-((2*R**,5*R**,6*S**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoico (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido 4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoico

o

Ácido 4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoico



3 M de NaOH ac. (2,09 ml, 6,26 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 261f (680 mg, 1,57 mmol) en EtOH (6,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a t.a., se eliminó EtOH a presión reducida. 6 M de HCl ac. (1,05 ml) se añadió. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (609 mg, 93 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,97 (3H, d), 1,16 (3H, d), 3,17 (1H, br d), 3,33 - 3,39 (1H, m), 3,83 (1H, br d), 4,32 - 4,46 (1H, m), 4,82 (1H, dd), 6,42 - 6,74 (2H, m), 6,85 (1H, t), 6,90 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,49 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,82 (1H, br d), 7,96 (2H, d), 11,86 - 14,79 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,3.

EJEMPLO 261:

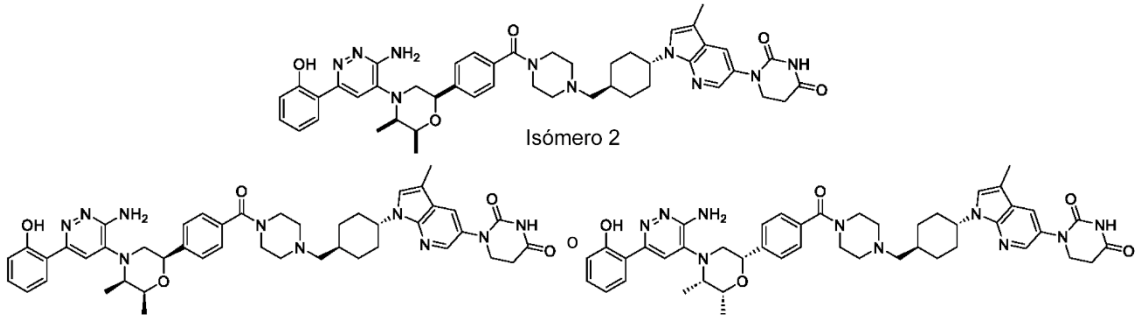
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R**,5*R**,6*S**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

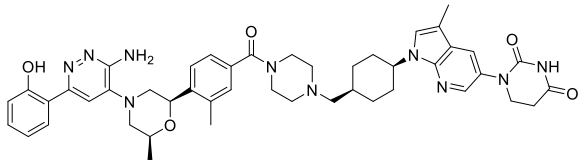


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,7 mg, 55 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 (3H, d), 1,07 - 1,21 (5H, m), 1,64 (1H, br s), 1,78 - 1,98 (6H, m), 2,21 (2H, br d), 2,26 (3H, s), 2,30 - 2,48 (4H,

m), 2,76 (2H, t), 3,09 (1H, dd), 3,33 - 3,48 (3H, m), 3,65 (2H, br s), 3,75 - 3,85 (3H, m), 4,31 - 4,48 (1H, m), 4,55 - 4,69 (1H, m), 4,79 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,84 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,37 - 7,47 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,88 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 262:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

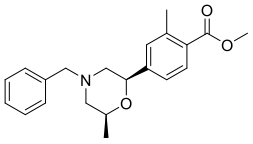


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 258f (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,6 mg, 69 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 1,58 - 1,75 (4H, m), 1,78 (2H, br d), 1,87 - 2,07 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,33 - 2,58 (10H, m), 2,71 - 2,81 (3H, m), 3,33 - 3,48 (2H, m), 3,50 - 3,74 (4H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 - 4,25 (1H, m), 4,54 - 4,75 (1H, m), 4,93 - 5,15 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,19 - 7,30 (3H, m), 7,51 - 7,61 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 263

Intermedio 263a:

4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

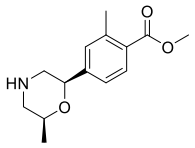


(*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,74 g, 22,7 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió a una suspensión del Intermedio 49a (6,14 g, 22,7 mmol) y K_2CO_3 (3,44 g, 24,9 mmol) en MeCN (80 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas aumentando gradualmente la temperatura a t.a. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. DCE (35 ml) y TFA (35 ml, 453 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió metil(fenil)silano (4,67 ml, 34,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 60 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. DCM (50 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (60 ml, 1:2) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,19 g, 68 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (3H, d), 1,77 (1H, t), 1,86 (1H, t), 2,48 (3H, s), 2,74 (1H, br d), 2,84 (1H, br d), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,48 - 3,55 (1H, m), 3,74 (1H, ddd), 3,79 (3H, s), 4,57 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (3H, m), 7,27 - 7,34 (4H, m), 7,77 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,3.

Intermedio 263b:

2-metil-4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo

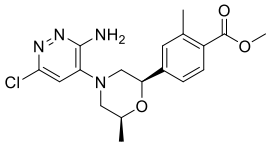
912



Preparado con un método análogo al Intermedio 65b usando el Intermedio 263a (5,19 g, 15,3 mmol). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió un rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 250,4.

Intermedio 263c:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

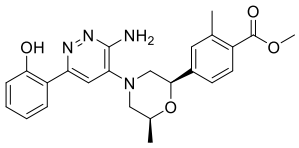


Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 263b (3,81 g, 15,3 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (4,70 g, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 (3H, d), 2,41 - 2,50 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,38 (1H, br d), 3,46 - 3,55 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 - 4,08 (1H, m), 4,87 (1H, dd), 6,31 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,30 - 7,40 (2H, m), 7,81 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 377,0.

Intermedio 263d:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo

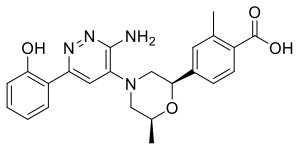
913



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 263c (4,70 mg, 12,5 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM—IPA (3:1, 50 ml) se añadió seguido de K_2CO_3 ac. sat. (50 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3/H_2O (5:1, 2 x 50 ml) y NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (4,24 g, 78 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 2,53 (4H, s), 2,60 - 2,66 (1H, m), 3,45 - 3,51 (1H, m), 3,52 - 3,60 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 - 4,20 (1H, m), 4,93 (1H, dd), 6,46 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,33 - 7,41 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,4.

Intermedio 263e:

Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoico

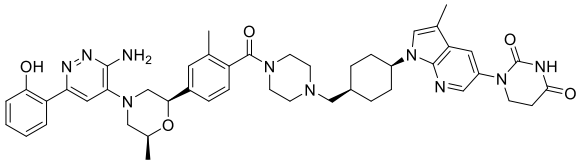


3 M de NaOH ac. (13,0 ml, 38,9 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 263d (4,23 g, 9,74 mmol) en EtOH (38,9 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 60

minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. 6 M de HCl ac. (6,6 ml) se añadió. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, hexanos, DCM-hexanos (1:1) y EtOAc, y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (3,42 g, 84 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, d), 2,53 (3H, s), 2,63 (1H, br t), 2,72 (1H, br t), 3,58 (1H, br d), 3,65 (1H, br d), 4,04 - 4,12 (1H, m), 4,91 (1H, dd), 6,91 (1H, t), 6,98 (1H, d), 7,07 (2H, br s), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,33 - 7,38 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,74 (1H, br d), 7,83 (1H, d), 13,08 (2H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,4.

EJEMPLO 263:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 258f (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,5 mg, 77 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 1,55 - 1,86 (6H, m), 1,87 - 2,02 (3H, m), 2,25 (6H, d), 2,29 - 2,58 (7H, m), 2,70 (1H, br t), 2,76 (2H, t), 3,17 (2H, br s), 3,47 - 3,60 (2H, m), 3,69 (2H, br s), 3,81 (2H, t), 4,06 - 4,19 (1H, m), 4,57 - 4,72 (1H, m), 4,81 - 4,99 (1H, m), 6,40 - 6,51 (2H, m), 6,82 - 6,92 (2H, m), 7,17 (1H, d),

7,21 - 7,27 (1H, m), 7,29 - 7,39 (2H, m), 7,56 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 264:

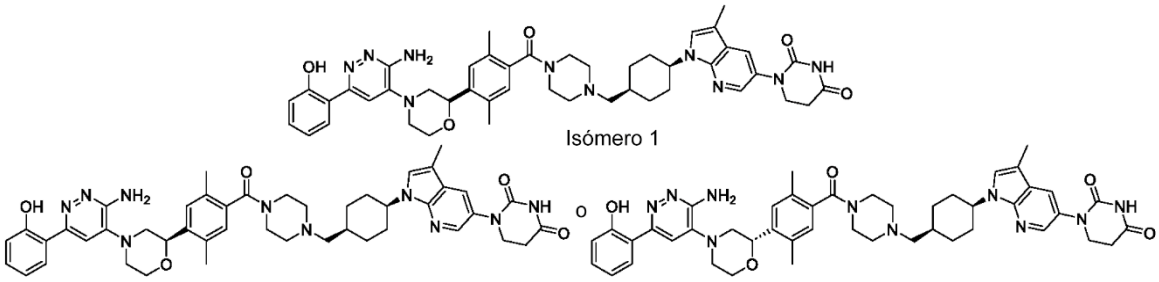
1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

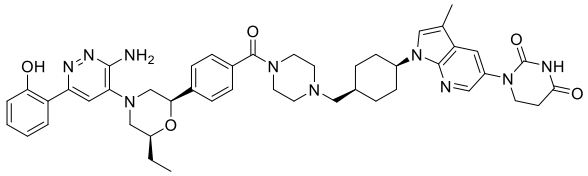


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 258f (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN

en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,1 mg, 56 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,61 - 1,73 (4H, m), 1,74 - 1,84 (2H, m), 1,89 - 2,02 (3H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,29 - 2,40 (5H, m), 2,43 - 2,52 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,80 - 2,97 (2H, m), 3,11 - 3,24 (2H, m), 3,52 (2H, br d), 3,68 (2H, br s), 3,81 (2H, t), 4,02 - 4,15 (2H, m), 4,57 - 4,74 (1H, m), 4,93 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,82 - 6,93 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,24 (1H, br t), 7,38 (1H, s), 7,51 - 7,65 (2H, m), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 265:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



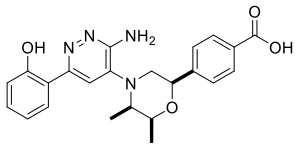
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 258f (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,9 mg, 61 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,54 - 1,80 (8H, m), 1,88 - 2,01 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,30 - 2,48 (6H, m), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,62 - 2,69 (1H, m), 2,74 (2H, t), 3,31 - 3,73 (6H, m), 3,79 (2H, t), 3,86 - 3,95 (1H, m), 4,56 - 4,71 (1H, m), 4,93 (1H, br d), 6,45 (2H, s),

6,80 - 6,90 (2H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,48 - 7,59 (4H, m), 7,85 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 266

Intermedio 266a:

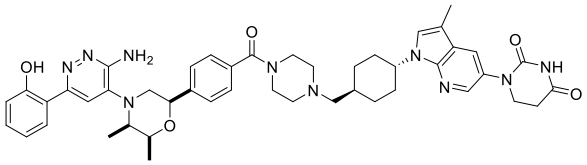
Ácido *rac*-4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoico



3 M de NaOH ac. (0,38 ml, 1,15 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 261e (100 mg, 0,23 mmol) en EtOH (1,15 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a t.a., se añadieron DCM/IPA (2:1, 10 ml), 1 M de HCl ac. (1,45 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA (2:1, 2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 (3H, d), 1,15 (3H, d), 3,09 (1H, dd), 3,37 (1H, br t), 3,78 (1H, br dd), 4,39 (1H, br dd), 4,81 (1H, dd), 6,35 (2H, br s), 6,81 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,96 (2H, d), 13,59 (2H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,3.

EJEMPLO 266:

rac-1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 266a (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,3 mg, 76 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 (3H, d), 1,07 - 1,20 (5H, m), 1,57 - 1,68 (1H, m), 1,78 - 1,98 (6H, m), 2,19 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,29 - 2,47 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,07 (1H, dd), 3,31 - 3,46 (3H, m), 3,49 - 3,73 (2H, m), 3,75 - 3,83 (3H, m), 4,39 (1H, qd), 4,60 (1H, qd), 4,77 (1H, dd), 6,34 (2H, s), 6,79 - 6,84 (1H, m), 6,84 - 6,89 (1H, m), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,38 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,86 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 267:

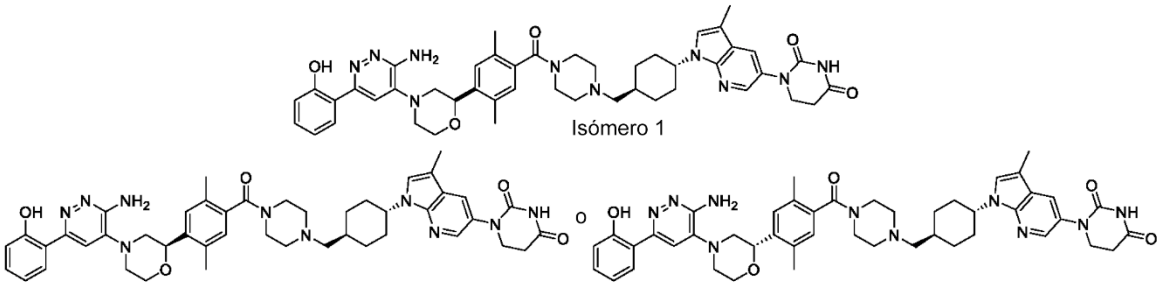
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

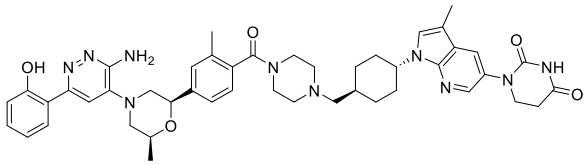
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,8 mg, 67 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, q), 1,61 (1H, br s), 1,75 - 2,00 (6H, m), 2,13 - 2,48 (15H, m), 2,74 (2H, t), 2,78 - 2,92 (2H, m), 3,09 - 3,20 (2H, m), 3,50 (2H, br d), 3,65 (2H, br s), 3,79 (2H, t), 4,06 (2H, br d), 4,55 - 4,66 (1H, m), 4,91 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,79 - 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, s), 7,22 (1H, br t), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,56 (1H, br s), 7,86 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,6.

EJEMPLO 268:

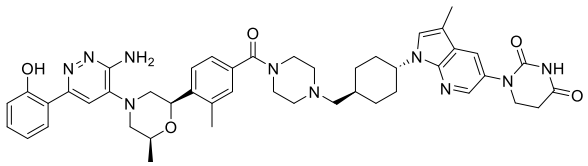
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,8 mg, 75 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,18 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,54 - 1,67 (1H, m), 1,71 - 2,00 (6H, m), 2,13 - 2,48 (12H, m), 2,50 - 2,56 (1H, m), 2,68 (1H, br t), 2,74 (2H, t), 3,07 - 3,20 (2H, m), 3,44 - 3,57 (2H, m), 3,59 - 3,73 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,03 - 4,17 (1H, m), 4,54 - 4,67 (1H, m), 4,87 (1H, br d), 6,44 (2H, br s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,27 - 7,36 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,91 - 7,97 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,6.

EJEMPLO 269:

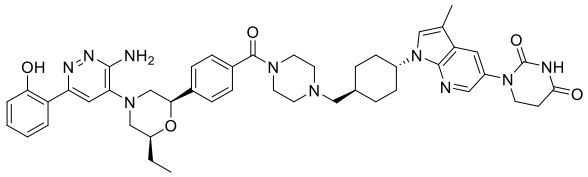
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,6 mg, 74 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (2H, q), 1,23 (3H, d), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,76 - 1,96 (6H, m), 2,18 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,26 - 2,45 (7H, m), 2,50 - 2,56 (1H, m), 2,67 - 2,78 (3H, m), 3,31 - 3,42 (2H, m), 3,44 - 3,72 (4H, m), 3,79 (2H, t), 4,07 - 4,19 (1H, m), 4,54 - 4,66 (1H, m), 5,02 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,80 - 6,92 (2H, m), 7,16 - 7,27 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,49 - 7,58 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,6.

EJEMPLO 270:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

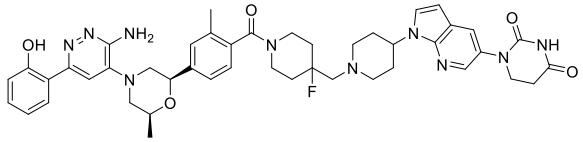


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 78 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,00 (3H, t), 1,05 - 1,18

(2H, m), 1,56 - 1,68 (3H, m), 1,77 - 1,98 (6H, m), 2,18 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,27 - 2,47 (4H, m), 2,55 (1H, br t), 2,66 (1H, t), 2,74 (2H, t), 3,31 - 3,71 (6H, m), 3,79 (2H, t), 3,87 - 3,95 (1H, m), 4,60 (1H, ddd), 4,86 - 5,01 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,35 - 7,44 (3H, m), 7,49 - 7,60 (3H, m), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,6.

EJEMPLO 271:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 166c (20 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,0 mg, 75 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (3H, d), 1,50 - 1,91 (6H, m), 1,97 - 2,04 (1H, m), 2,05 - 2,16 (2H, m), 2,25 (3H, br s), 2,35 - 2,41 (2H, m), 2,52 - 2,73 (4H, m), 2,76 (2H, t), 3,01 - 3,27 (5H, m), 3,45 - 3,60 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,04 - 4,16 (1H, m), 4,20 - 4,45 (1H, m), 4,66 (1H, tt), 4,89 (1H, dd), 6,46 (2H, s), 6,50 (1H, d), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,17 - 7,28 (2H, m), 7,31 - 7,38 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,72 (1H, br d), 7,92 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 10,39 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,5.

EJEMPLO 272:

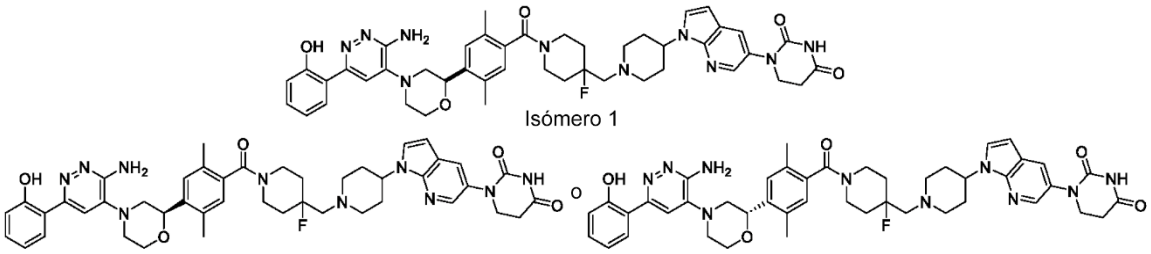
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



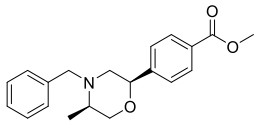
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 166c (24 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,7 mg, 68 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,53 - 1,91 (5H, m), 1,97 - 2,15 (3H, m), 2,18 - 2,27 (3H, m), 2,32 - 2,44 (5H, m), 2,57 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,81

- 2,94 (2H, m), 2,98 - 3,27 (5H, m), 3,52 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,03 - 4,13 (2H, m), 4,21 - 4,41 (1H, m), 4,66 (1H, br t), 4,93 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,50 (1H, d), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,04 (1H, br s), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,72 (1H, br d), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,6.

EJEMPLO 273

Intermedio 273a:

4-((2*R*,5*R*)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo

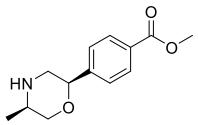


4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (15,56 g, 60,5 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de (*R*)-2-(bencilamino)propan-1-ol (10,00 g, 60,5 mmol) y K_2CO_3 (8,36 g, 60,5 mmol) en MeCN (303 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a t.a. durante 24 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCE (70 ml), TFA (70 ml, 908 mmol) y trietilsilano (14,5 ml, 90,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió más trietilsilato (4,83 ml, 30,3 mmol) y se continuó la agitación a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. DCM (200 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (1:3, 200 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (6,45 g, 33 %) como un aceite

amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,10 (3H, d), 2,47 - 2,53 (1H, m), 2,54 - 2,59 (1H, m), 2,77 - 2,86 (1H, m), 3,57 (1H, d), 3,62 (1H, d), 3,71 (1H, dd), 3,80 - 3,87 (4H, m), 4,60 (1H, dd), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,31 - 7,39 (4H, m), 7,48 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 326,2.

Intermedio 273b:

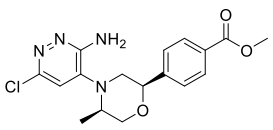
4-((2*R*,5*R*)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



MeOH (100 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 273a (6,45 g, 19,8 mmol) y Pd/C (1,05 g, 0,99 mmol, 10 % en peso de paladio). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,28 g, 92 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,13 (3H, d), 2,28 - 2,47 (1H, m), 2,74 - 2,84 (1H, m), 2,85 - 2,97 (2H, m), 3,54 (1H, dd), 3,69 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 4,48 (1H, dd), 7,50 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 236,2.

Intermedio 273c:

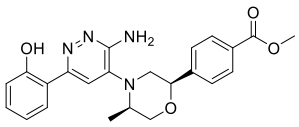
4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



DMA (19,5 ml) y DIPEA (5,43 ml, 31,2 mmol) se añadieron a una mezcla del Intermedio 273b (2,93 g, 12,5 mmol), metanosulfinato de sodio (1,27 g, 12,5 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6,50 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 17 horas. Se añadieron más metanosulfinato de sodio (0,64 g, 6,23 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (2,60 g, 12,5 mmol) y DIPEA (2,18 ml, 12,5 mmol). La agitación continuó a 130 °C durante 21 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. DCM/MeOH (10:1, 100 ml) y NH_4Cl ac. sat./H_2O (1:1, 200 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3 ac. sat. (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (1,77 g, 39 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,03 (3H, d), 3,05 (1H, dd), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,80 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,87 - 3,93 (1H, m), 4,20 (1H, dd), 4,70 (1H, dd), 6,20 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,96 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 363,2.

Intermedio 273d:

4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo

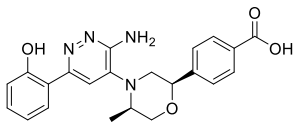


1,4-dioxano (44 ml) y agua (4,9 ml) se añadieron a una mezcla del Intermedio 273c (1,76 g, 4,85 mmol), CPhos Pd G3 (156 mg, 0,19 mmol), CPhos (85 mg, 0,19 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (1,00 g, 7,28 mmol) y K_2CO_3 (2,01 g, 14,6 mmol). El matraz se

evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (5x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM/IPA (3:1, 40 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (3:1, 40 ml) se añadieron. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (30 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (30 ml). La capa de NH_4Cl ac. se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0 a 80 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0 a 80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,00 g, 49 %) como un sólido amarillo y se recuperó el Intermedio 273c (0,55 g, 31 %) como un sólido marrón. Intermedio 273d: ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,06 (3H, d), 3,11 (1H, dd), 3,48 (1H, t), 3,80 - 3,88 (4H, m), 3,94 (1H, br d), 4,29 (1H, dd), 4,75 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,81 (1H, t), 6,86 (1H, dd), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,64 (2H, d), 7,91 (1H, dd), 7,99 (2H, d), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,1.

Intermedio 273e:

Ácido 4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoico

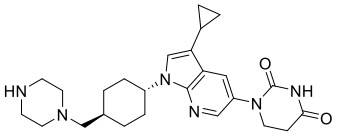


3 M de NaOH ac. (3,62 ml, 10,9 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 273d (1,52 g, 3,62 mmol) en EtOH (10,9 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. 6 M de HCl ac. (1,81 ml) se añadió. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se

secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (1,41 g, 96 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 (3H, br d), 3,36 (1H, br d), 3,42 - 3,48 (1H, m), 3,87 (1H, d), 4,09 (1H, br s), 4,28 (1H, br d), 4,78 (1H, dd), 6,94 (1H, t), 7,04 (1H, br d), 7,14 - 7,45 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,57 - 7,68 (3H, m), 7,97 (2H, d), 11,28 - 14,94 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 407,3.

Intermedio 273f:

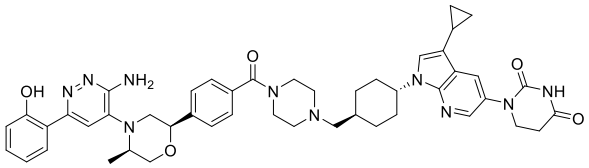
1-(3-ciclopropil-1-((1*r*,4*r*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (0,84 ml, 10,9 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 120c (500 mg, 0,91 mmol) en DCM (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 80 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml). DCM/IPA (2:1, 30 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron. Se separaron las fases. Las capas orgánicas se lavaron con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (430 mg, 105 %) como un sólido marrón que contenía ~8 % en peso de *i*PrOH. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,66 (2H, m), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,06 - 1,14 (2H, m), 1,61 (1H, ddd), 1,79 - 1,96 (8H, m), 2,11 (2H, d), 2,27 (4H, br s), 2,64 - 2,76 (6H, m), 3,79 (2H, t), 4,53 - 4,67 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,06 - 10,66 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 451,4.

EJEMPLO 273:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



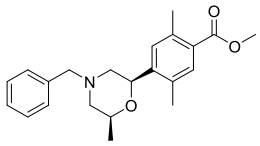
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (8 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 273f (9 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (8,1 mg, 49 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,56 - 0,68 (2H, m), 0,79 - 0,89 (2H, m), 1,01 - 1,17 (5H, m), 1,62 (1H, br s), 1,73 - 2,00 (7H, m), 2,19 (2H, br d), 2,25 - 2,48 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,10 (1H, br d), 3,34 - 3,72 (5H, m), 3,77 - 3,86 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,28 (1H, br d), 4,55 - 4,65 (1H, m), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,90 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 839,5.

EJEMPLO 274

Intermedio 274a:

4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

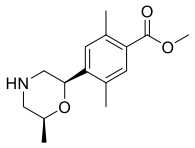
930



(*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,40 g, 20,6 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión del Intermedio 228a (5,86 g, 20,6 mmol) y K_2CO_3 (3,12 g, 22,6 mmol) en MeCN a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas aumentando gradualmente la temperatura a t.a. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCE (35 ml) y TFA (35 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió metil(fenil)silano (4,23 ml, 30,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 70 minutos. Se añadió más metil(fenil)silano (1,40 ml, 10,2 mmol) y se continuó agitando a 60 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM (50 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (1:2, 60 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,11 g, 15 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12 (3H, d), 1,76 - 1,86 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,71 - 2,83 (2H, m), 3,44 - 3,54 (2H, m), 3,75 - 3,82 (4H, m), 4,69 (1H, dd), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,27 - 7,31 (5H, m), 7,58 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,1.

Intermedio 274b:

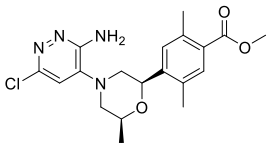
2,5-dimetil-4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



MeOH (8,7 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 274a (1,08 g, 3,04 mmol) y Pd/C (0,324 g, 0,30 mmol, 10 % en peso de paladio). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional y se asumió un rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 264,1.

Intermedio 274c:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

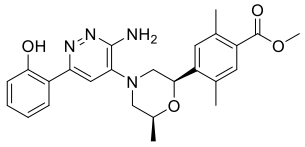


4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (825 mg, 3,96 mmol) y DIPEA (0,957 ml, 5,48 mmol) se añadieron a una solución del Intermedio 273b (802 mg, 3,05 mmol) en butan-1-ol (5,1 ml). La mezcla resultante se agitó a 115 °C durante 14 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. NH_4Cl ac. sat. (30 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente

de elución: 0 a 43 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (913 mg, 77 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 (3H, d), 2,33 (3H, s), 2,41 - 2,48 (4H, m), 2,55 (1H, dd), 3,38 - 3,49 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,01 - 4,10 (1H, m), 4,95 (1H, dd), 6,25 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,62 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 391,1.

Intermedio 274d:

4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

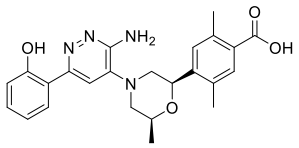


1,4-dioxano (8,4 ml) y agua (0,84 ml) se añadieron a una mezcla del Intermedio 274c (906 mg, 2,32 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (448 mg, 3,25 mmol), K_2CO_3 (801 mg, 5,79 mmol) y XPhos Pd G3 (294 mg, 0,35 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 50 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM/IPA (3:1, 10 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (10 ml) se añadieron. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 10 ml) y NH_4Cl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (786 mg, 76 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,36 (3H, s), 2,47 - 2,50 (3H, m), 2,51 - 2,57 (1H, m), 2,68 (1H, dd), 3,51 (2H, br d), 3,81 (3H, s), 4,08 - 4,20

(1H, m), 5,02 (1H, br d), 6,41 (2H, s), 6,79 - 6,91 (2H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 449,1.

Intermedio 274e:

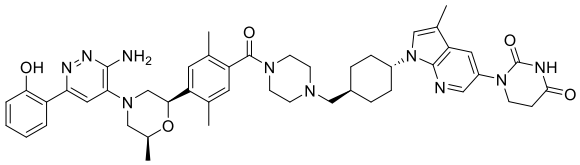
Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico



3 M de NaOH ac. (2,32 ml, 6,97 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 274d (781 mg, 1,74 mmol) en EtOH (7,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. 1 M de HCl (6,6 ml) se añadió. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (604 mg, 80 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,35 (3H, s), 2,47 - 2,57 (4H, m), 2,69 (1H, dd), 3,47 - 3,56 (2H, m), 4,08 - 4,17 (1H, m), 5,00 (1H, dd), 6,42 (2H, s), 6,79 - 6,91 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 12,45 - 14,27 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

EJEMPLO 274:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (18 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,7 mg, 73 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, q), 1,23 (3H, d), 1,54 - 1,67 (1H, m), 1,75 - 1,97 (6H, m), 2,14 - 2,46 (15H, m), 2,51 - 2,56 (1H, m), 2,74 (3H, t), 3,09 - 3,19 (2H, m), 3,51 (2H, br d), 3,65 (2H, br s), 3,79 (2H, t), 4,06 - 4,18 (1H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 4,97 (1H, br d), 6,40 (2H, s), 6,80 - 6,91 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,22 (1H, br t), 7,34 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, br s), 7,85 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 841,6.

EJEMPLO 275:

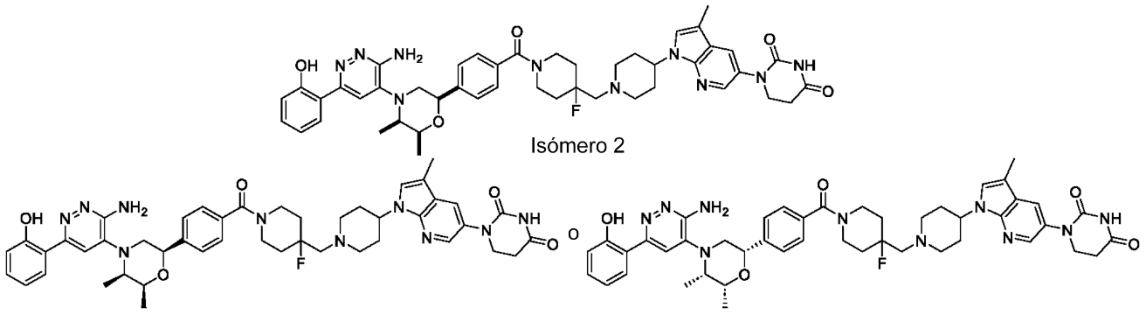
1-(1-(1-((1-(4-((2*R**,5*R**,6*S**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



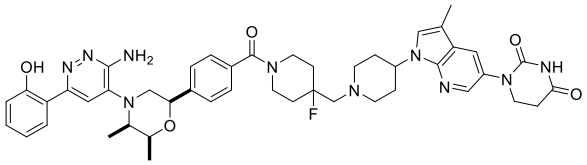
Isómero 2

o

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,6 mg, 78 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,65 - 2,14 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, br t), 2,57 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,96 - 3,31 (5H, m), 3,35 - 3,64 (2H, m), 3,81 (3H, br t), 4,15 - 4,36 (1H, m), 4,41 (1H, qd), 4,61 (1H, tt), 4,79 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,80 - 6,86 (1H, m), 6,86 - 6,91 (1H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,58 (2H, d), 7,88 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,16 - 14,38 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 276:

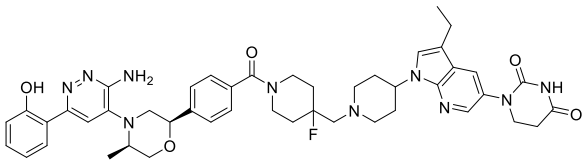
rac-1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 266a (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,5 mg, 92 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,93 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,63 - 2,12 (8H, m), 2,24 (3H, s), 2,36 (2H, br t), 2,56 - 2,68 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,00 - 3,29 (5H, m), 3,37 - 3,60 (2H, m), 3,79 (3H, br t), 4,26 (1H, br s), 4,36 - 4,44 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 6,34 (2H, s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,91 - 7,97 (1H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 277:

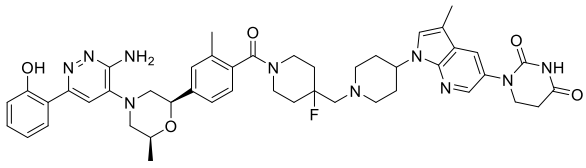
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,8 mg, 73 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,07 (3H, d), 1,25 (3H, t), 1,61 - 2,13 (8H, m), 2,36 (2H, br t), 2,57 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,96 - 3,29 (5H, m), 3,37 - 3,63 (2H, m), 3,76 - 3,87 (3H, m), 3,90 - 3,99 (1H, m), 4,28 (2H, br d), 4,60 (1H, tt), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,79 - 6,84 (1H, m), 6,86 (1H, dd), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,42 - 7,47 (2H, m), 7,49 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,90 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 278:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,4 mg, 75 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 1,46 - 1,87 (6H, m), 1,94 - 2,10 (3H, m), 2,19 - 2,29 (6H, m), 2,35 (2H, br t), 2,50 - 2,64 (3H, m), 2,68

(1H, br t), 2,74 (2H, t), 3,02 (2H, br s), 3,19 (2H, br d), 3,43 - 3,60 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,01 - 4,15 (1H, m), 4,20 - 4,43 (1H, m), 4,52 - 4,66 (1H, m), 4,84 - 4,91 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,83 - 6,89 (2H, m), 7,22 (2H, td), 7,28 - 7,37 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,6.

EJEMPLO 279:

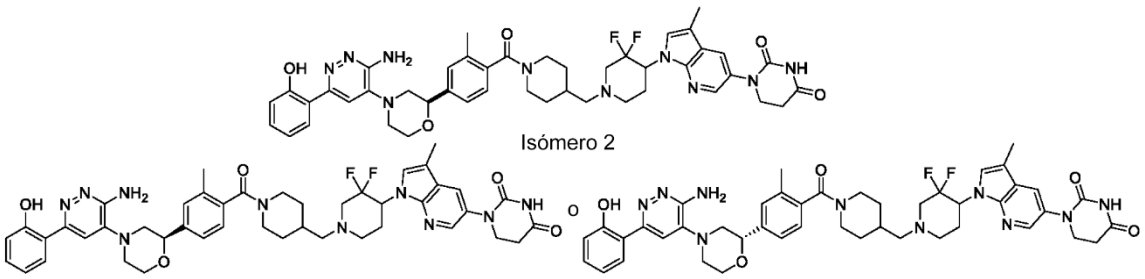
1-(1-(1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-(1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 219d (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 220g (21 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,7 mg, 52 %) como un sólido blanco amorfo y la mezcla de diastereómeros, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,90 - 1,19 (2H, m), 1,58 - 1,73 (1H, m), 1,81 - 1,98 (3H, m), 2,17 - 2,43 (10H, m), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,72 - 2,84 (4H, m), 2,89 (1H, td), 2,96 - 3,09 (2H, m), 3,21 - 3,38 (2H, m), 3,45 - 3,62 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,00 - 4,14 (2H, m), 4,55 (1H, br d), 4,83 (1H, br d), 5,13 - 5,32 (1H, m), 6,47 (2H, s), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,16 (1H, br d), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,40 (2H, m), 7,48 (1H, br s), 7,57 (1H, s), 7,89 - 7,99 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,6.

EJEMPLO 280

Intermedio 280a:

(*S**)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

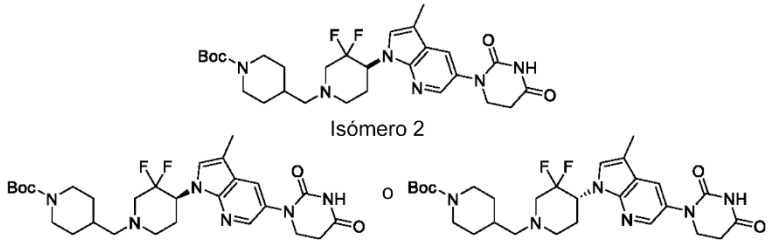
((*configuración absoluta aún no confirmada))

(S)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(*R*)-4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

940



Preparado usando el mismo método que para el Intermedio 227a para dar el compuesto del título que se eluyó segundo de la columna (198 mg, 37 %, 93 % ee) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 561,6.

Intermedio 280b:

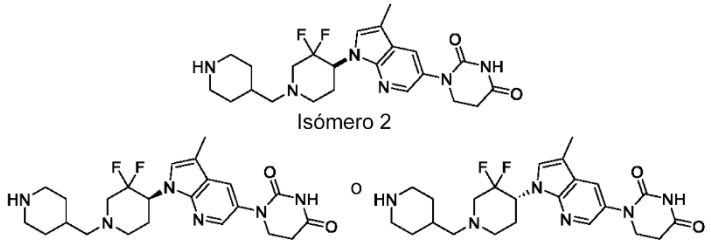
(*S**)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*S*)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*R*)-1-(1-(3,3-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



2 M de H_2SO_4 ac. (3,00 ml, 6,00 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 280a (198 mg, 0,35 mmol) en THF (3,00 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con DCM/IPA (3:1, 20 ml). K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadió y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA (3:1, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, 100 %) como un sólido blanquecino.

EJEMPLO 280:

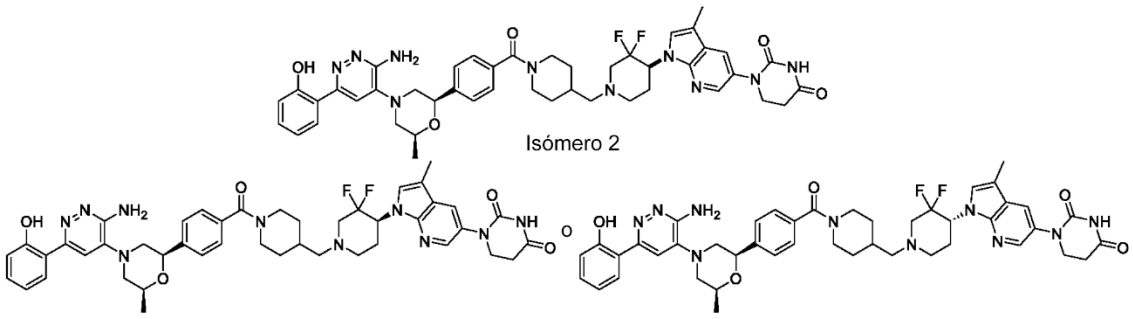
1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración relativa aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 280b (21 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,1 mg, 82 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (2H, br d), 1,27 (3H, d), 1,62 - 1,94 (4H, m), 2,27 (3H, d), 2,32 - 2,45 (4H, m), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,66 - 2,72 (1H, m), 2,75 - 2,89 (3H, m), 3,02 (2H, br d), 3,25 (1H, br t), 3,49 - 3,70 (3H, m), 3,83 (2H, t), 4,07 - 4,18 (1H, m), 4,48 (1H, br d), 4,95 (1H, dd), 5,15 - 5,30 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,49 (1H, br s), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,91 - 7,98 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, br s), 14,22 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,5.

EJEMPLO 281:

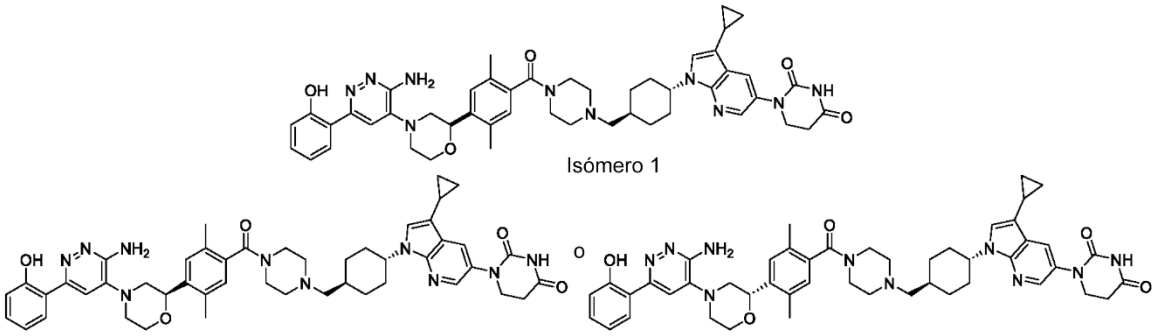
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

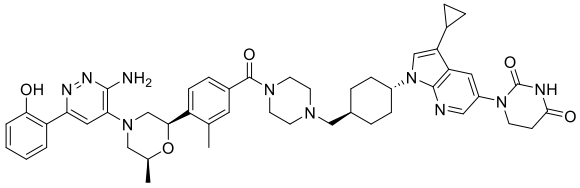


Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 273f (21 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,8 mg, 31 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,68 (2H, m), 0,78 - 0,87 (2H, m), 1,01 - 1,16 (2H, m), 1,61 (1H, br d), 1,74 - 1,96 (7H, m), 2,13 - 2,45 (12H, m), 2,75 (2H, t), 2,79 - 2,93 (2H, m), 3,14 (2H, br s), 3,50 (2H, br d), 3,65 (2H, br s), 3,80 (2H, t), 4,06 (2H, br d), 4,54 - 4,64 (1H, m), 4,91 (1H, br d), 6,40 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 6,97 (1H, s), 7,22 (1H, br t), 7,37 (2H, d), 7,55 (1H, br s), 7,87 - 7,98 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 13,81 - 14,57 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,6.

EJEMPLO 282:

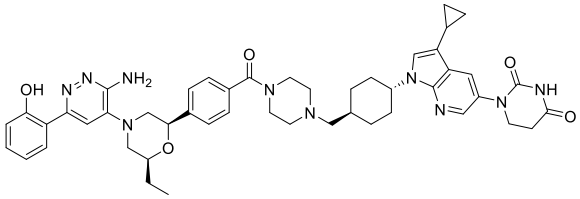
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 273f (21 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,3 mg, 55 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,68 (2H, m), 0,83 - 0,90 (2H, m), 1,06 - 1,18 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,63 (1H, br s), 1,81 - 1,98 (7H, m), 2,20 (2H, br d), 2,26 - 2,45 (7H, m), 2,55 (1H, br d), 2,70 - 2,82 (3H, m), 3,26 - 3,75 (6H, m), 3,82 (2H, t), 4,12 - 4,20 (1H, m), 4,57 - 4,66 (1H, m), 4,94 - 5,11 (1H, m), 6,42 (2H, s), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,19 - 7,29 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,91 - 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,6.

EJEMPLO 283:

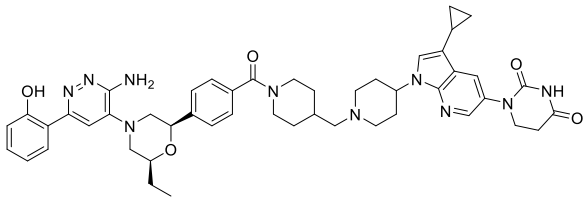
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 273f (21 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,7 mg, 63 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,68 (2H, m), 0,82 - 0,86 (2H, m), 1,00 (3H, t), 1,06 - 1,16 (2H, m), 1,60 (3H, quin), 1,78 - 1,95 (7H, m), 2,18 (2H, br d), 2,23 - 2,46 (4H, m), 2,56 (1H, br t), 2,62 - 2,70 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,31 - 3,70 (6H, m), 3,80 (2H, t), 3,87 - 3,94 (1H, m), 4,53 - 4,66 (1H, m), 4,93 (1H, br d), 6,45 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,52 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,90 - 7,96 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,6.

EJEMPLO 284:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

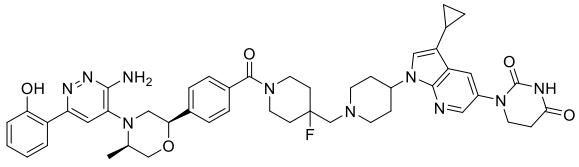


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 71c (21 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,3 mg, 66 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6):

δ 0,60 - 0,67 (2H, m), 0,79 - 0,87 (2H, m), 1,00 (3H, t), 1,03 - 1,17 (2H, m), 1,55 - 1,74 (3H, m), 1,75 - 1,87 (4H, m), 1,87 - 1,93 (1H, m), 1,97 - 2,14 (4H, m), 2,21 (2H, br s), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,61 - 2,69 (1H, m), 2,70 - 2,86 (3H, m), 2,89 - 3,11 (3H, m), 3,50 (1H, br d), 3,58 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 3,85 - 3,93 (1H, m), 4,37 - 4,53 (1H, m), 4,54 - 4,63 (1H, m), 4,93 (1H, dd), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,38 (2H, d), 7,43 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,90 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,7.

EJEMPLO 285:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (25 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,3 mg, 69 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,68 (2H, m), 0,80 - 0,87 (2H, m), 1,07 (3H, d), 1,61 - 2,11 (9H, m), 2,35 (2H, br t), 2,56 - 2,67 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,97 - 3,29 (5H, m), 3,41 - 3,62 (2H, m), 3,76 - 3,87 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,12 - 4,40 (2H, m), 4,58 (1H, tt), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,80 - 6,84 (1H, m), 6,86 (1H, dd),

7,16 - 7,25 (1H, m), 7,41 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,89 - 7,97 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,6.

EJEMPLO 286:

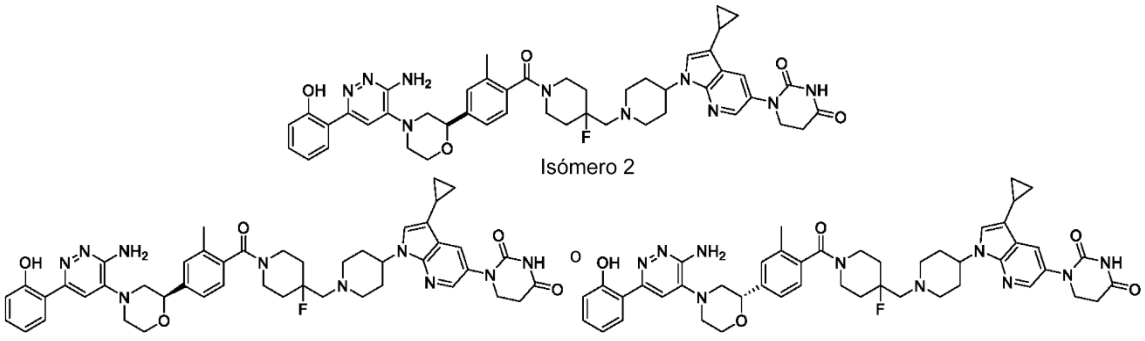
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



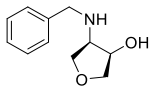
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 219d (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (25 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC

(gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,4 mg, 56 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,70 (2H, m), 0,79 - 0,89 (2H, m), 1,51 - 1,86 (5H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 1,96 - 2,12 (3H, m), 2,19 - 2,40 (5H, m), 2,57 - 2,69 (2H, m), 2,73 - 2,84 (3H, m), 2,85 - 2,94 (1H, m), 2,99 - 3,27 (5H, m), 3,43 - 3,60 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,00 - 4,14 (2H, m), 4,21 - 4,44 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 4,83 (1H, br d), 6,47 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,27 (2H, m), 7,33 (1H, br d), 7,37 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,92 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,6.

EJEMPLO 287

Intermedio 287a:

(3*R*,4*R*)-4-(bencilamino)tetrahidrofuran-3-ol

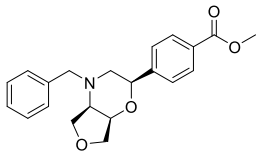


Benzaldehído (1,10 ml, 10,8 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (926 mg, 8,98 mmol) y $MgSO_4$ (540 mg, 4,49 mmol) en THF (20,2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. EtOH (13,5 ml) se añadió y la mezcla se enfrió a 0 °C. $NaBH_4$ (340 mg, 8,98 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas aumentando gradualmente la temperatura a t.a. La mezcla se concentró a presión reducida. EtOAc (20 ml) se añadió. La mezcla se extrajo con 1 M de HCl ac. (3 x 20 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con K_2CO_3 ac. sat. (40 ml). La mezcla se extrajo con 5 % de MeOH en DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,42 g, 82 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,13 (1H, br s), 3,11 (1H, td), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,59 (1H, dd), 3,63 - 3,69 (1H, m), 3,71 - 3,81 (3H, m), 4,10 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,28 - 7,35 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 194,1.

Intermedio 287b:

4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-bencilhexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de metilo

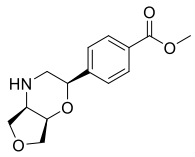


El Intermedio 287a (1,41 g, 7,30 mmol) en MeCN (9,1 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (1,88 g, 7,30 mmol) y K_2CO_3 (1,11 g, 8,03 mmol) en MeCN (27,4 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas aumentando gradualmente la temperatura a t.a. La mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con DCM (2 x 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCE (11,3 ml) y TFA (11,3 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió metil(fenil)silano (1,51 ml, 11,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM (50 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (1:2, 90 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0 a 50 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (493 mg, 19 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,51 - 2,58 (1H, m), 2,66 (1H, dd), 3,33 - 3,40 (1H,

m), 3,61 - 3,75 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,87 (1H, dd), 3,95 - 3,99 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,69 (1H, dd), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,31 - 7,37 (4H, m), 7,49 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,0.

Intermedio 287c:

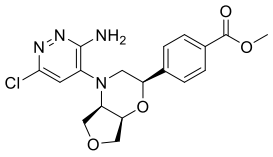
4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de metilo



MeOH (13,4 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 287b (475 mg, 1,34 mmol) y Pd/C (143 mg, 0,13 mmol, 10 % en peso de paladio) en nitrógeno. Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 65 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 264,2.

Intermedio 287d:

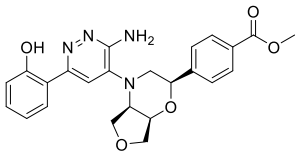
4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoato de metilo



DMSO (2,7 ml) y DIPEA (0,70 ml, 4,03 mmol) se añadieron a una mezcla del Intermedio 287c (354 mg, 1,34 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (561 mg, 2,69 mmol) y propano-2-sulfinato de sodio (87 mg, 0,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 20 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (177 mg, 34 %) como un sólido marrón y una mezcla 6:1 con la *N*-metilmorfolina correspondiente. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 3,21 (1H, dd), 3,30 - 3,37 (1H, m), 3,54 (1H, t), 3,83 - 3,91 (5H, m), 3,98 (1H, dd), 4,30 - 4,38 (1H, m), 4,54 (1H, t), 4,80 (1H, br d), 6,36 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,98 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 391,2.

Intermedio 287e:

4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de metilo

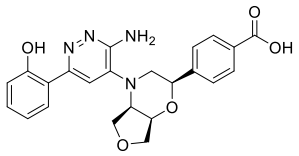


1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se añadieron a una mezcla del Intermedio 287d (170 mg, 0,43 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (78 mg, 0,57 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol) y XPhos Pd G3 (55 mg, 0,07 mmol) en nitrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 70 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM/IPA (3:1, 10 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (10 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se

separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (10 ml) y NH_4Cl ac. sat. (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (122 mg, 62 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 3,24 (1H, dd), 3,45 - 3,58 (2H, m), 3,83 - 3,89 (4H, m), 3,90 - 3,96 (1H, m), 4,00 (1H, dd), 4,38 - 4,46 (1H, m), 4,61 (1H, t), 4,84 (1H, br d), 6,53 (2H, br s), 6,80 - 6,92 (2H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,55 - 7,68 (3H, m), 7,93 (1H, dd), 7,99 (2H, d), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 449,3.

Intermedio 287f:

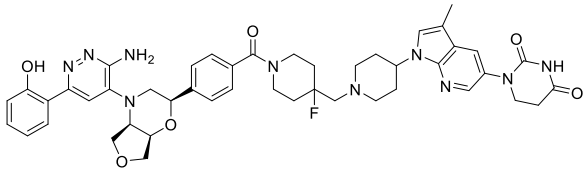
Ácido 4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoico



3 M de NaOH ac. (0,34 ml, 1,01 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 287e (113 mg, 0,25 mmol) en EtOH (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a t.a., la mezcla se acidificó a pH ~ 4 y se extrajo con DCM/IPA (3:1, 3 x 12 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (102 mg, 93 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 3,23 (1H, br d), 3,46 - 3,57 (2H, m), 3,86 (1H, d), 3,93 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,42 (1H, td), 4,61 (1H, t), 4,83 (1H, br d), 6,53 (2H, s), 6,79 - 6,90 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,55 - 7,65 (3H, m), 7,93 (1H, d), 7,96 (2H, d), 12,24 - 14,92 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,2.

EJEMPLO 287:

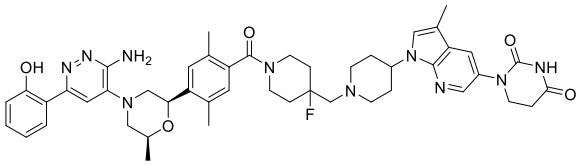
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,0 mg, 86 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,59 - 2,11 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, br t), 2,56 - 2,68 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,98 - 3,18 (3H, m), 3,20 - 3,31 (2H, m), 3,41 - 3,59 (3H, m), 3,79 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,94 (1H, br t), 4,01 (1H, dd), 4,27 (1H, br s), 4,42 (1H, td), 4,55 - 4,64 (2H, m), 4,79 (1H, dd), 6,52 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,91 - 7,96 (1H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,18 (1H, br s).; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,5.

EJEMPLO 288:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

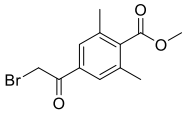


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (30,3 mg, 84 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 1,51 - 1,85 (5H, m), 1,95 - 2,08 (3H, m), 2,15 - 2,25 (6H, m), 2,29 - 2,39 (5H, m), 2,50 - 2,66 (3H, m), 2,74 (3H, t), 2,95 - 3,25 (5H, m), 3,52 (2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,08 - 4,18 (1H, m), 4,20 - 4,44 (1H, m), 4,51 - 4,65 (1H, m), 4,98 (1H, br d), 6,40 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 6,95 - 7,06 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, br s).; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 289

Intermedio 289a:

4-(2-bromoacetil)-2,6-dimetilbenzoato de metilo

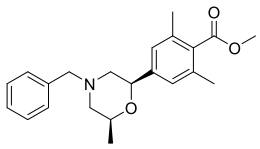


Preparado con un método análogo al Intermedio 49a usando 4-bromo-2,6-dimetilbenzoato de metilo (6,00 g, 24,7 mmol) para dar el compuesto del título (5,90 g,

84 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,37 (6H, s), 3,95 (3H, s), 4,43 (2H, s), 7,64 (2H, s); masa no observada.

Intermedio 289b:

4-((2*R*,6*S*)-4-bencil-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoato de metilo

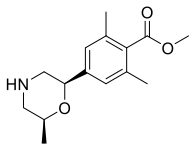


(*S*)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,59 g, 21,7 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió a una suspensión del Intermedio 289a (5,90 g, 20,7 mmol) y K_2CO_3 (3,14 g, 22,7 mmol) en MeCN (80 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas aumentando gradualmente la temperatura a t.a. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. DCM (32 ml) y TFA (32 ml, 413 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a 40 °C. Se añadió metil(fenil)silano (4,26 ml, 31,0 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 100 minutos. Se añadió más metil(fenil)silano (1,42 ml, 10,3 mmol) y se continuó agitando a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. DCM (50 ml) y K_2CO_3 ac. sat./H_2O (1:2, 60 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos; 2.ª purificación: 0 a 25 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (5,64 g, 77 %) como un aceite amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,11 (3H, d), 1,77 (1H, t), 1,86 (1H, t), 2,19 (6H,

s), 2,74 (1H, br d), 2,79 (1H, br d), 3,47 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,68 - 3,76 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,49 (1H, dd), 7,03 (2H, s), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,27 - 7,34 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,1.

Intermedio 289c:

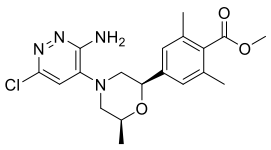
2,6-dimetil-4-((2*R*,6*S*)-6-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



MeOH (46 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 289b (5,64 g, 16,0 mmol) y Pd/C (1,70 g, 1,60 mmol, 10 % en peso de paladio). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 3,5 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,08 (3H, d), 2,21 (6H, s), 2,29 (1H, dd), 2,36 (1H, dd), 2,77 (1H, dd), 2,85 (1H, dd), 3,56 - 3,64 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,35 (1H, dd), 7,02 (2H, s), no se observó N*H*; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 264,1.

Intermedio 289d:

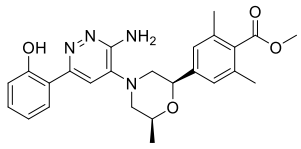
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 289c (4,20 g, 16,0 mmol) agitando a 115 °C durante 17 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. NH_4Cl ac. sat. (80 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (4,91 g, 79 % en 2 etapas) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 (3H, d), 2,22 (6H, s), 2,38 - 2,45 (1H, m), 2,47 - 2,53 (1H, m), 3,38 (1H, br d), 3,45 (1H, br d), 3,83 (3H, s), 3,94 - 4,04 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 6,29 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,13 (2H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 391,0.

Intermedio 289e:

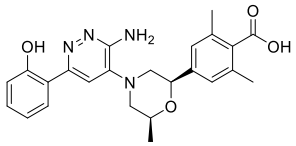
4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoato de metilo



FSC (gradiente de elución: 0 a 43 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (4,08 g, 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,24 (6H, s), 2,47 - 2,54 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 3,49 (2H, br t), 3,84 (3H, s), 4,04 - 4,13 (1H, m), 4,74 - 4,95 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 449,1.

Intermedio 289f:

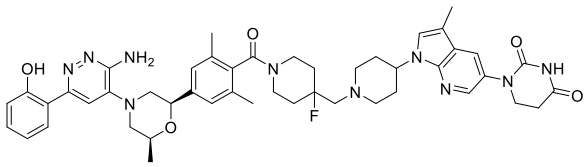
Ácido 4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoico



3 M de NaOH ac. (12,1 ml, 36,3 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 289e (4,08 g, 9,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 60 minutos y se concentró a presión reducida. EtOH (36 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 40 horas. Después de enfriar a t.a., se eliminó EtOH a presión reducida. El pH se ajustó a ~8 con 6 M de HCl ac. La mezcla se lavó con DCM (3 x 40 ml). La mezcla se acidificó además a pH 3. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (0,78 g, 20 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 2,28 (6H, s), 2,55 (1H, t), 2,67 (1H, t), 3,53 (2H, br t), 4,07 (1H, ddd), 4,75 - 4,91 (1H, m), 6,64 (2H, br s), 6,84 - 6,94 (2H, m), 7,14 (2H, s), 7,22 - 7,29 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, br d), 13,40 (2H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 435,4.

EJEMPLO 289:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 289f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (19 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,0 mg, 67 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 (3H, d), 1,47 - 1,87 (5H, m), 1,93 - 2,08 (3H, m), 2,15 (3H, d), 2,19 - 2,26 (6H, m), 2,30 - 2,39 (2H, m), 2,51 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,97 - 3,07 (2H, m), 3,08 - 3,21 (3H, m), 3,50 (2H, br dd), 3,79 (2H, t), 4,03 - 4,13 (1H, m), 4,29 - 4,40 (1H, m), 4,53 - 4,64 (1H, m), 4,77 - 4,88 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,15 (2H, t), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,5.

EJEMPLO 290:

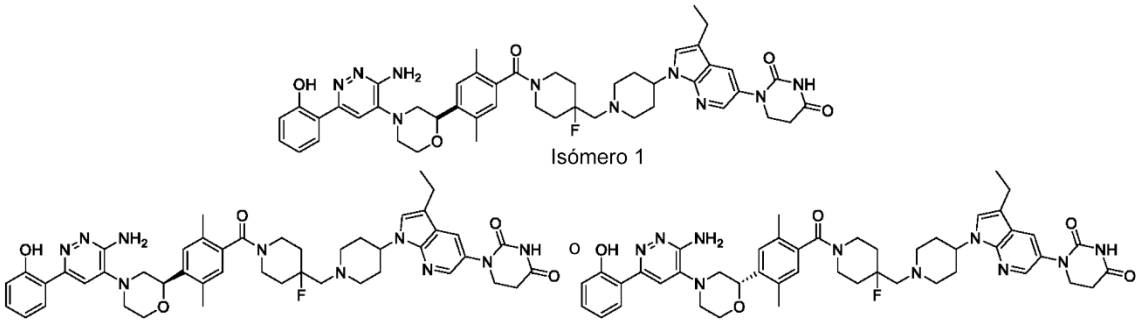
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

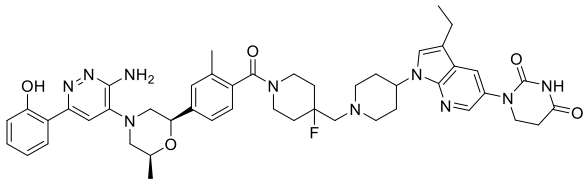


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 149f (41 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH; 2.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (19,8 mg, 46 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 (3H, t), 1,52 - 1,90 (5H, m), 1,95 - 2,13 (3H, m), 2,15 - 2,27 (3H, m), 2,29 - 2,41 (5H, m), 2,55 - 2,72 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,80 - 2,92 (2H, m), 3,02 - 3,26 (5H, m), 3,52 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,04 - 4,14 (2H, m), 4,23 - 4,41 (1H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 4,94 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H,

m), 7,05 (1H, br s), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,41 - 14,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 291:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

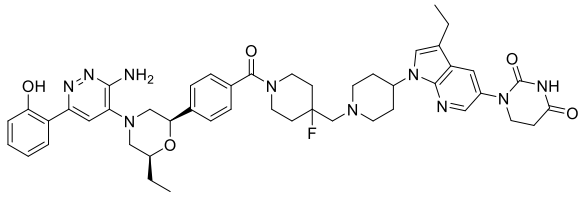


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (35 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,8 mg, 75 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 - 1,31 (6H, m), 1,53 - 1,89 (5H, m), 1,96 - 2,13 (3H, m), 2,25 (3H, br s), 2,37 (2H, br t), 2,53 - 2,74 (6H, m), 2,76 (2H, t), 3,00 - 3,26 (5H, m), 3,47 - 3,61 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,11 (1H, ddd), 4,21 - 4,46 (1H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 4,90 (1H, br d), 6,46 (2H, s), 6,84 - 6,93 (2H, m), 7,16 - 7,28 (2H, m), 7,33 (1H, br d), 7,37 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 292:

962

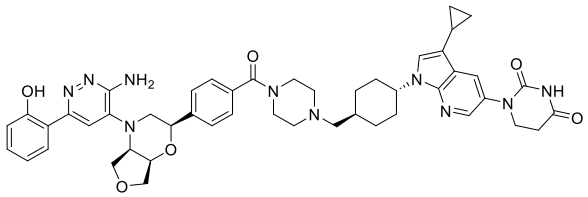
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 163f (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 149f (38 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,2 mg, 69 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,02 (3H, t), 1,27 (3H, t), 1,59 - 2,15 (10H, m), 2,37 (2H, br t), 2,54 - 2,73 (6H, m), 2,76 (2H, t), 2,98 - 3,30 (4H, m), 3,34 - 3,66 (3H, m), 3,81 (2H, t), 3,88 - 3,97 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,52 - 4,71 (1H, m), 4,88 - 5,05 (1H, m), 6,39 - 6,53 (2H, m), 6,80 - 6,94 (2H, m), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,45 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,52 - 7,61 (3H, m), 7,92 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, br s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,7.

EJEMPLO 293:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (11 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 273f (11 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,3 mg, 70 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,81 - 0,90 (2H, m), 1,05 - 1,21 (2H, m), 1,63 (1H, br s), 1,72 - 2,02 (7H, m), 2,20 (2H, br d), 2,26 - 2,50 (4H, m), 2,77 (2H, t), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,34 - 3,50 (2H, m), 3,50 - 3,75 (4H, m), 3,82 (2H, t), 3,86 (1H, d), 3,96 (1H, br t), 4,02 (1H, dd), 4,43 (1H, td), 4,56 - 4,68 (2H, m), 4,75 - 4,88 (1H, m), 6,52 (2H, s), 6,82 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,28 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,92 - 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,5.

EJEMPLO 294:

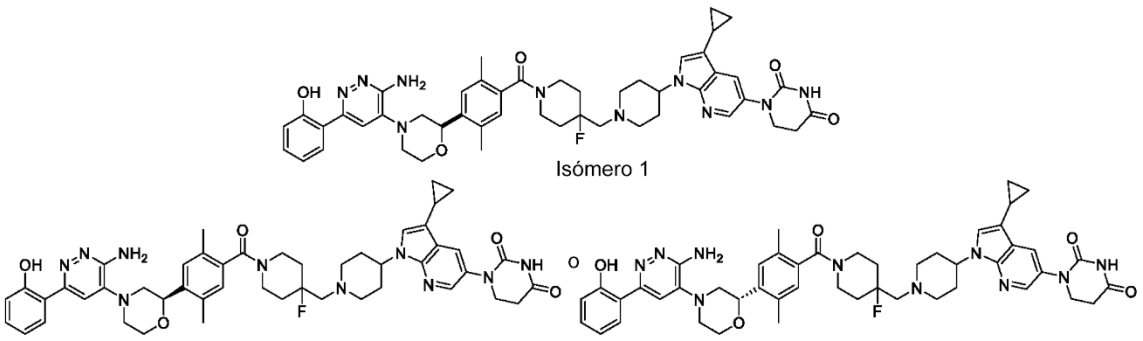
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

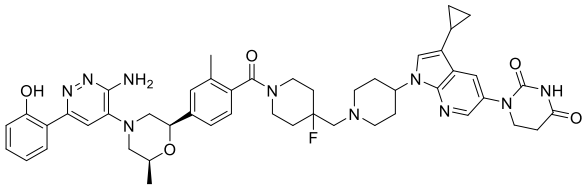
(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 20g (28 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH; 2.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (22,0 mg, 50 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,71 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,49 - 1,85 (5H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 1,96 - 2,11 (3H, m), 2,15 - 2,26 (3H, m), 2,35 (5H, s), 2,56 - 2,68 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,80 - 2,93 (2H, m), 2,99 - 3,25 (5H, m), 3,52 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,03 - 4,16 (2H, m), 4,21 - 4,41 (1H, m), 4,59 (1H, br t), 4,94 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,05 (1H, br s), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,92 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,67 - 14,73 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 295:

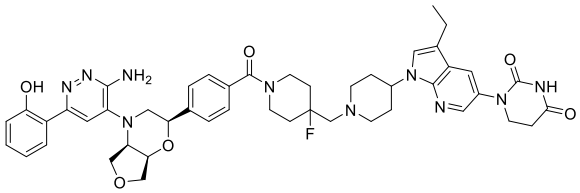
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (24 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,6 mg, 84 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,69 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,49 - 1,87 (5H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 1,97 - 2,13 (3H, m), 2,25 (3H, br s), 2,31 - 2,41 (2H, m), 2,52 - 2,74 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,94 - 3,27 (5H, m), 3,46 - 3,62 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,21 - 4,45 (1H, m), 4,54 - 4,65 (1H, m), 4,82 - 5,00 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,14 - 7,27 (2H, m), 7,33 (1H, br d), 7,36 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,93 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 871,6.

EJEMPLO 296:

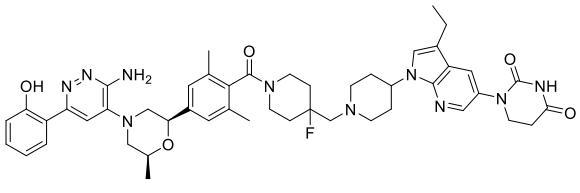
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (34 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,7 mg, 87 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,25 (3H, t), 1,59 - 2,13 (8H, m), 2,36 (2H, br t), 2,55 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,99 - 3,31 (5H, m), 3,38 - 3,60 (3H, m), 3,79 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,94 (1H, br t), 4,01 (1H, dd), 4,26 (1H, s), 4,42 (1H, td), 4,55 - 4,66 (2H, m), 4,79 (1H, dd), 6,52 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,49 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 297:

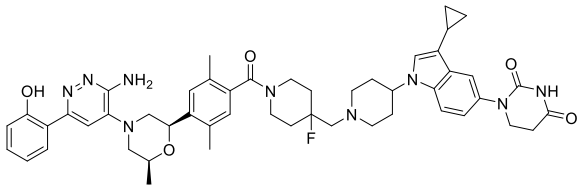
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 289f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (34 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,7 mg, 65 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,22 - 1,28 (6H, m), 1,52 - 1,85 (5H, m), 1,96 - 2,11 (3H, m), 2,15 (3H, d), 2,22 (3H, d), 2,32 - 2,40 (2H, m), 2,51 - 2,71 (6H, m), 2,74 (2H, t), 3,03 (2H, br t), 3,09 - 3,23 (3H, m), 3,44 - 3,55 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,03 - 4,13 (1H, m), 4,28 - 4,39 (1H, m), 4,59 (1H, tt), 4,82 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,15 (2H, t), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,6.

EJEMPLO 298:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

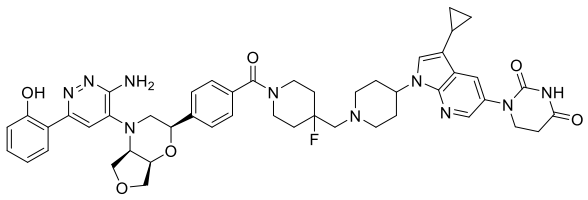


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 6h (29 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,9 mg, 67 %) como un sólido

blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 (2H, br d), 0,76 - 0,89 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,48 - 2,02 (9H, m), 2,14 - 2,25 (3H, m), 2,29 - 2,41 (5H, m), 2,51 - 2,66 (3H, m), 2,69 - 2,79 (3H, m), 2,96 - 3,26 (5H, m), 3,51 (2H, br s), 3,76 (2H, t), 4,08 - 4,16 (1H, m), 4,19 - 4,37 (2H, m), 4,98 (1H, br d), 6,41 (2H, br s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 6,96 - 7,06 (2H, m), 7,17 - 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, br s), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,55 (1H, br s), 7,94 (1H, br d), 10,24 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 884,6.

EJEMPLO 299:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

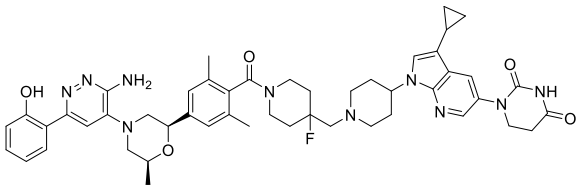


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (23 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,8 mg, 86 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,79 - 0,87 (2H, m), 1,59 - 2,11 (9H, m), 2,34 (2H, br t), 2,61 (2H, br d), 2,75 (2H, t), 2,96 - 3,30 (5H, m), 3,37 - 3,59 (3H, m), 3,80 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,94 (1H, br t), 4,01 (1H, dd), 4,26 (1H, br s), 4,42 (1H, td), 4,53 - 4,64 (2H, m), 4,79 (1H, dd), 6,52 (2H, br s), 6,81 - 6,89 (2H,

m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,41 - 7,47 (3H, m), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,91 - 7,96 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,18 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 885,5.

EJEMPLO 300:

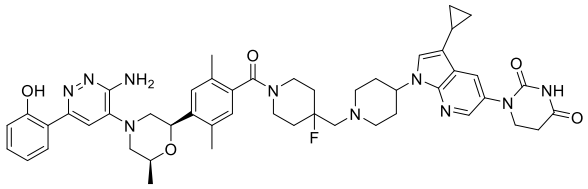
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 289f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (23 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,3 mg, 60 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 - 0,67 (2H, m), 0,81 - 0,87 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,50 - 1,84 (5H, m), 1,87 - 1,94 (1H, m), 1,95 - 2,09 (3H, m), 2,15 (3H, d), 2,22 (3H, d), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,51 - 2,72 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,02 (2H, br t), 3,08 - 3,24 (3H, m), 3,45 - 3,58 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,07 (1H, ddd), 4,27 - 4,38 (1H, m), 4,53 - 4,61 (1H, m), 4,77 - 4,88 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,15 (2H, t), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,90 - 7,98 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 885,6.

EJEMPLO 301:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 20g (23 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,3 mg, 74 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 (2H, q), 0,80 - 0,90 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,47 - 1,85 (5H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 1,96 - 2,12 (3H, m), 2,16 - 2,28 (3H, m), 2,30 - 2,41 (5H, m), 2,52 - 2,69 (3H, m), 2,77 (3H, t), 2,98 - 3,27 (5H, m), 3,54 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,09 - 4,18 (1H, m), 4,22 - 4,40 (1H, m), 4,54 - 4,66 (1H, m), 5,00 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,82 - 6,94 (2H, m), 6,98 - 7,10 (1H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,92 - 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 885,6.

EJEMPLO 302:

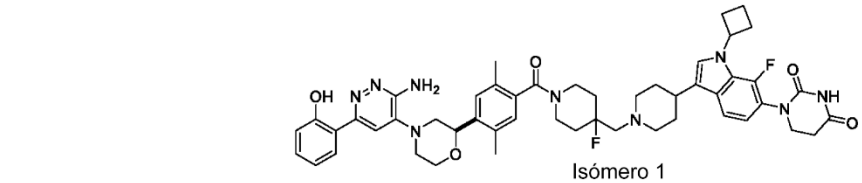
(*R**)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

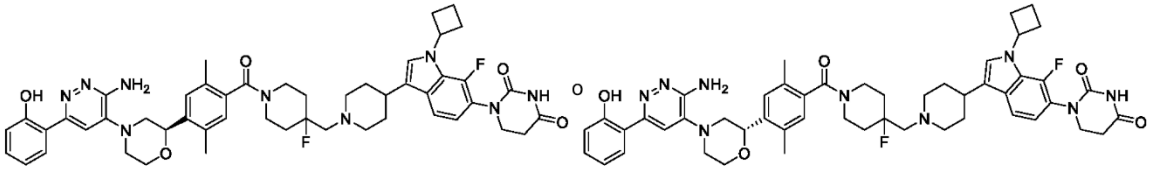
(*R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1*H*-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 1

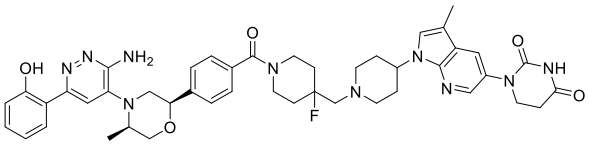


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 70g (36 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,8 mg, 46 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,53 - 1,81 (7H, m), 1,86 (2H, br d), 1,96 (1H, br s), 2,15 - 2,23 (3H, m), 2,24 - 2,30 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,37 - 2,45 (4H, m), 2,53 - 2,63 (2H, m), 2,67 - 2,76 (3H, m), 2,78 - 2,90 (2H, m), 2,94 - 3,02 (2H, m), 3,05 - 3,25 (3H, m), 3,49 (2H, br s), 3,70 (2H, br t), 4,06 (2H, br d), 4,21 - 4,38 (1H, m), 4,91 (1H, br d), 5,04 (1H, quin), 6,42 (2H, br

s), 6,81 - 6,89 (2H, m), 6,92 - 7,06 (2H, m), 7,21 (1H, t), 7,32 - 7,38 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, br s), 7,93 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 902,7.

EJEMPLO 303:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

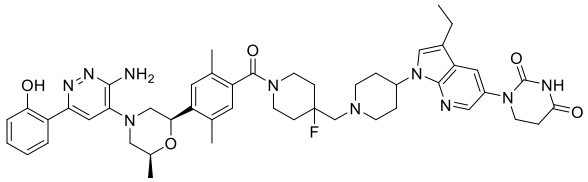


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (20 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 20 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,4 mg, 71 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,08 (3H, d), 1,64 - 2,17 (8H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (2H, br t), 2,59 - 2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,99 - 3,31 (5H, m), 3,40 - 3,60 (2H, m), 3,75 - 3,87 (3H, m), 3,96 (1H, br d), 4,13 - 4,42 (2H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 4,68 - 4,76 (1H, m), 6,38 (2H, br s), 6,84 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,49 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,88 (1H, d), 7,95 (1H, br d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,8.

EJEMPLO 304:

973

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



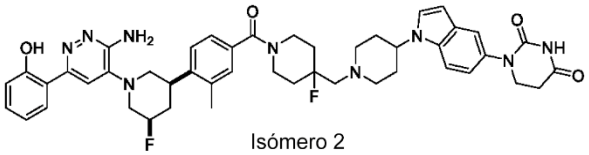
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 149f (34 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de ácido fórmico en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,2 mg, 72 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 - 1,32 (6H, m), 1,47 - 1,87 (5H, m), 1,94 - 2,12 (3H, m), 2,14 - 2,26 (3H, m), 2,28 - 2,40 (5H, m), 2,51 - 2,79 (8H, m), 2,94 - 3,26 (5H, m), 3,45 - 3,58 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,05 - 4,17 (1H, m), 4,19 - 4,41 (1H, m), 4,59 (1H, br t), 4,98 (1H, br d), 6,41 (2H, br s), 6,79 - 6,90 (2H, m), 6,94 - 7,06 (1H, m), 7,22 (1H, t), 7,35 (1H, br s), 7,43 - 7,51 (1H, m), 7,55 (1H, br s), 7,90 (1H, d), 7,94 (1H, br d), 8,15 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,19 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,6.

EJEMPLO 305:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

974



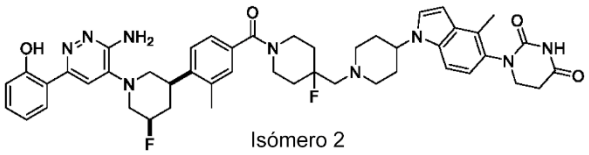
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (8,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 29a (9,5 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (5,40 mg, 34 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 - 0,98 (1H, m), 1,64 - 1,80 (2H, m), 1,84 - 2,06 (7H, m), 2,35 - 2,43 (5H, m), 2,61 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,76 - 2,93 (3H, m), 3,02 - 3,10 (2H, m), 3,12 - 3,23 (1H, m), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,38 - 3,47 (2H, m), 3,47 - 3,63 (2H, m), 3,77 (2H, t), 3,85 - 3,98 (1H, m), 4,09 - 4,44 (2H, m), 5,03 - 5,25 (1H, m), 6,36 - 6,44 (2H, m), 6,44 - 6,49 (1H, m), 6,84 - 6,92 (2H, m), 7,04 - 7,11 (1H, m), 7,21 - 7,29 (3H, m), 7,43 - 7,50 (1H, m), 7,50 - 7,57 (1H, m), 7,59 - 7,68 (1H, m), 7,91 - 8,01 (1H, m), 10,09 - 10,34 (1H, m), 13,97 - 14,28 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 832,5.

EJEMPLO 306:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



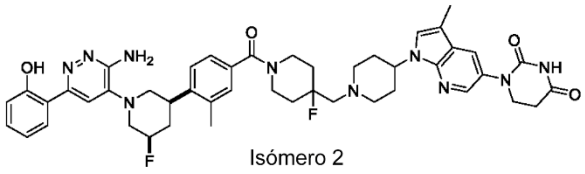
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 32g (13,0 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (10,0 mg, 50 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,60 - 1,78 (2H, m), 1,80 - 2,04 (7H, m), 2,29 (3H, s), 2,34 - 2,44 (6H, m), 2,57 - 2,65 (2H, m), 2,67 - 2,81 (3H, m), 2,85 (1H, br t), 2,97 - 3,07 (2H, m), 3,10 - 3,25 (2H, m), 3,34 - 3,43 (2H, m), 3,44 - 3,57 (2H, m), 3,65 - 3,77 (1H, m), 3,82 - 3,96 (1H, m), 4,12 - 4,36 (2H, m), 5,03 - 5,22 (1H, m), 6,34 - 6,42 (2H, m), 6,49 - 6,54 (1H, m), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,99 (1H, d), 7,19 - 7,27 (3H, m), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,86 - 8,02 (1H, m), 10,17 - 10,25 (1H, m), 14,04 - 14,17 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 846,6

EJEMPLO 307:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

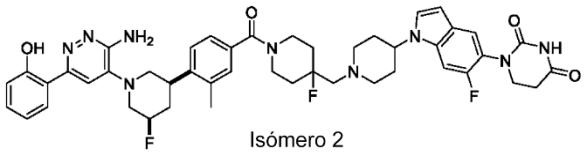
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10,0 mg, 0,02 mmol) y del Intermedio 161a (11,5 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,0 mg, 65 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la

liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,92 - 0,96 (1H, m), 1,62 - 1,78 (2H, m), 1,80 - 2,09 (7H, m), 2,21 - 2,26 (3H, m), 2,32 - 2,42 (6H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 2,72 - 2,79 (3H, m), 2,82 - 2,89 (1H, m), 2,99 - 3,07 (2H, m), 3,10 - 3,21 (1H, m), 3,35 - 3,45 (2H, m), 3,46 - 3,61 (1H, m), 3,75 - 3,82 (2H, m), 3,85 - 3,94 (1H, m), 4,13 - 4,33 (1H, m), 4,50 - 4,63 (1H, m), 5,02 - 5,22 (1H, m), 6,29 - 6,48 (2H, m), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,17 - 7,29 (3H, m), 7,42 - 7,52 (2H, m), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,85 - 7,89 (1H, m), 7,91 - 8,00 (1H, m), 8,12 - 8,20 (1H, m), 10,31 - 10,40 (1H, m), 13,89 - 14,27 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 847,6.

EJEMPLO 308:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

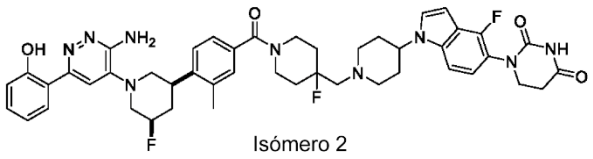
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 5g (18,6 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (8,5 mg, 42 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,65 - 1,80 (2H, m), 1,85 - 2,04 (7H, m), 2,36 - 2,46 (6H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,73 - 2,82 (3H, m), 2,85 - 2,92 (1H, m), 3,00 - 3,07 (2H, m), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,35 - 3,39 (1H, m), 3,38 - 3,60 (3H, m), 3,68 - 3,76 (2H, m), 3,89 - 3,94 (1H, m), 4,08 - 4,29 (1H, m),

4,30 - 4,37 (1H, m), 5,02 - 5,25 (1H, m), 6,38 - 6,45 (2H, m), 6,47 - 6,52 (1H, m), 6,85 - 6,93 (2H, m), 7,21 - 7,28 (3H, m), 7,45 - 7,50 (1H, m), 7,54 - 7,59 (3H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,93 - 8,04 (1H, m), 10,26 - 10,46 (1H, m), 14,02 - 14,25 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 850,6.

EJEMPLO 309:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



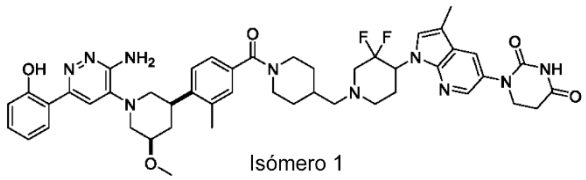
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 222f (10,0 mg, 0,02 mmol) y el Intermedio 3g (13,2 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (14,8 mg, 74 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 - 0,96 (1H, m), 1,59 - 1,79 (2H, m), 1,80 - 2,07 (7H, m), 2,33 - 2,45 (6H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,81 (3H, m), 2,84 - 2,92 (1H, m), 3,00 - 3,21 (3H, m), 3,35 - 3,63 (3H, m), 3,68 - 3,74 (2H, m), 3,85 - 3,93 (1H, m), 4,15 - 4,31 (1H, m), 4,33 - 4,42 (1H, m), 5,05 - 5,26 (1H, m), 6,36 - 6,45 (2H, m), 6,53 - 6,59 (1H, m), 6,85 - 6,93 (2H, m), 7,08 - 7,18 (1H, m), 7,21 - 7,30 (3H, m), 7,40 - 7,50 (2H, m), 7,58 - 7,66 (2H, m), 7,90 - 8,05 (1H, m), 10,29 - 10,43 (1H, m), 14,02 - 14,21 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 850,4

EJEMPLO 310:

1-(1-(1-((1-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



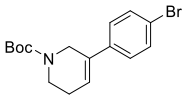
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (13 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 220g (11,8 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,30 mg, 55 %) como un sólido blanco amorfo, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,94 - 1,01 (2H, m), 1,02 - 1,14 (2H, m), 1,48 - 1,59 (1H, m), 1,60 - 1,73 (1H, m), 1,78 - 1,95 (3H, m), 2,23 - 2,31 (4H, m), 2,34 - 2,43 (6H, m), 2,53 - 2,65 (2H, m), 2,70 - 2,82 (4H, m), 3,00 (2H, br d), 3,20 - 3,28 (2H, m), 3,47 - 3,52 (1H, m), 3,57 - 3,70 (2H, m), 3,72 - 3,87 (5H, m), 4,39 - 4,55 (1H, m), 5,15 - 5,29 (1H, m), 6,24 - 6,37 (2H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,16 - 7,26 (3H, m), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,89 - 7,97 (2H, m), 8,19 (1H, d), 10,29 - 10,44 (1H, m), 13,99 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 877,7.

EJEMPLO 311

Intermedio 311a:

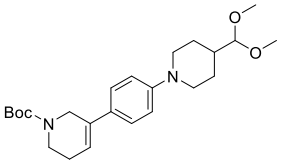
5-(4-bromofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



K_2CO_3 (4,69 g, 33,91 mmol) se añadió a 1,4-dibromobenceno (4 g, 16,96 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4,72 g, 15,26 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (1,241 g, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (4 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,0 g, 35 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,43 (9H, s), 2,20 – 2,28 (2H, m), 3,41 – 3,51 (2H, m), 4,14 – 4,23 (2H, m), 6,28 – 6,36 (1H, m), 7,33 – 7,41 (2H, m), 7,50 – 7,58 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M\text{-}tBu+2H]^+$ =282,0.

Intermedio 311b:

5-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

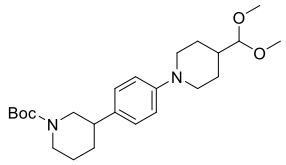


Cs_2CO_3 (4,82 g, 14,78 mmol) se añadió al Intermedio 311a (2 g, 5,91 mmol), 4-(dimetoximetil)piperidina (0,942 g, 5,91 mmol), Ruphos Pd G3 (0,495 g, 0,59 mmol) y Ruphos (0,276 g, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,80 g, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,09 – 1,36 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,65 – 1,76 (3H, m), 2,22 (2H, d), 2,56 – 2,68 (2H, m), 3,27 (6H, s), 3,40 – 3,48 (2H, m), 3,72 (2H, d), 4,08 (1H, d), 4,15 (2H, d), 6,08 – 6,15 (1H, m), 6,90 (2H, d), 7,23 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 417,3.

Intermedio 311c:

(*R*)-3-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



Hidrato de óxido de platino (IV) (0,275 g, 1,21 mmol) se añadió al Intermedio 311b (1,68 g, 4,03 mmol) en DCM (20 ml) en hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (1,5 g, 89 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,16 – 1,22 (2H, m), 1,28 – 1,35 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,55 – 1,61 (1H, m), 1,65 – 1,74 (3H, m), 1,79 – 1,88 (1H, m), 2,41 – 2,48 (1H, m), 2,55 – 2,61 (2H, m), 2,73 (2H, d), 3,27 (6H, s), 3,64 (2H, d), 3,97 – 4,05 (2H, m), 4,06 – 4,10 (1H, m), 6,83 – 6,89 (2H, m), 7,07 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 419,1.

Intermedio 311d:

(*R**)-6-cloro-4-(3-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-1-il)piridazin-3-amina

(Isómero 1)

981

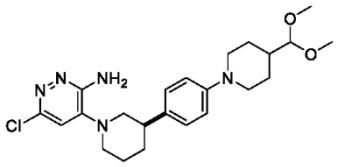
y

Intermedio 311e:

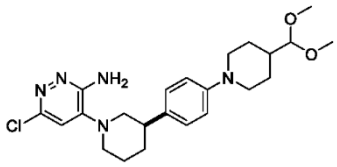
(*R**)-6-cloro-4-(3-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-1-il)piridazin-3-amina

(Isómero 2)

((*configuraciones absolutas aún no confirmadas))



Intermedio 311d
Isómero 1



Intermedio 311a
Isómero 2

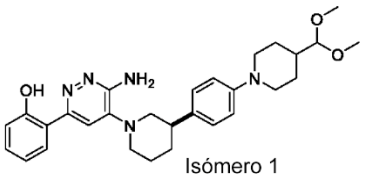
Se añadió HCl en MeOH 4 M (20 ml) al Intermedio 311c (1,5 g, 3,58 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El pH se ajustó a 9 con 7 M de amonio en la solución de metanol. El solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM—MeOH (3:1, 15 ml). la mezcla se filtró. El filtrado se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió DIPEA (2,504 ml, 14,33 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,598 g, 2,87 mmol) y NMP (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (3 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 3 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio una mezcla racémica de compuestos del título. La purificación mediante SFC (columna: Lux 5 um Celulosa-4, 5*25 cm, 5 µm; tasa de flujo: 100 ml/min; isocrático de 55 % de MeOH:MeCN (1:1) en $scCO_2$; Temperatura de columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda:

220 nm; RT1 (min): 5,02; RT2 (min): 8,48) dio el Intermedio 311d (400 mg, 25 %, >99 % ee) que se eluyó primero de la columna como un sólido blanco y el Intermedio 311e (400 mg, 25 %, >99 % ee) que se eluyó segundo de la columna como un sólido blanco. Intermedio 331d: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 – 1,41(2H, m), 1,47 – 1,63 (1H, m), 1,65 – 1,76 (3H, m), 1,76 – 1,94 (3H, m), 2,51 – 2,65 (4H, m), 2,85 – 2,98 (1H, m), 3,27 (6H, s), 3,41 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,82 – 6,93 (3H, m), 7,12 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,0. Intermedio 311e: ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,18 – 1,41 (2H, m), 1,47 – 1,61 (1H, m), 1,64 – 1,75 (3H, m), 1,77 – 1,94 (3H, m), 2,53 – 2,61 (4H, m), 2,87 – 2,97 (1H, m), 3,27 (6H, s), 3,41 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,83 – 6,92 (3H, m), 7,12 (2H, d); *m/z* (ES^+) [M+H]+ = 446,0.

Intermedio 311f:

(*R**)-2-(6-amino-5-(3-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-1-il)piridazin-3-il)fenol (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

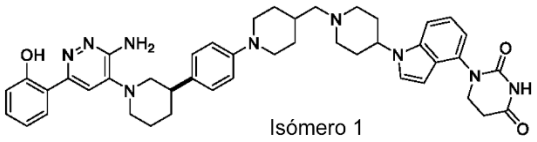
Cs_2CO_3 (219 mg, 0,67 mmol) se añadió al ácido 2-hidroxifenilborónico (61,9 mg, 0,45 mmol), aducto de DCM Pd(dppf)Cl_2 (18,31 mg, 0,02 mmol) y al Intermedio 311d (100 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (20 ml x 2), salmuera saturada (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida dio el

compuesto del título (85 mg, 75 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,24 (1H, s), 1,36 (2H, d), 1,68 – 1,72 (2H, m), 1,86 – 2,05 (4H, m), 2,59 (2H, d), 2,63 – 2,76 (2H, m), 2,89 – 3,03 (1H, m), 3,26 – 3,28 (6H, s), 3,45 – 3,56 (2H, m), 3,63 – 3,67 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,27 (1H, s), 6,82 - 6,94 (5H, m), 7,16 (1H, d), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,89 – 7,96 (1H, m); dos protones intercambiables no observados; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 504,1.

EJEMPLO 311:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

Se añadió ácido fórmico (2 ml) al intermedio 311f (60 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió el Intermedio 10c (37,2 mg, 0,12 mmol) en DCE (2 ml) y NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 40 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (126 mg, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 50 a 70 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH en 8 min) dio el compuesto del título (13,63 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,24 (2H, s), 1,64 (2H, s), 1,75 – 2,07 (9H, m), 2,11 – 2,39 (4H, m), 2,59 – 2,89

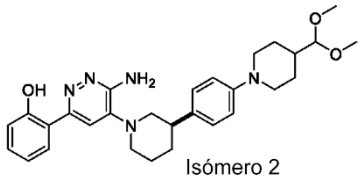
(6H, m), 3,11 (3H, s), 3,46 – 3,99 (6H, m), 4,38 (1H, s), 6,05 – 6,65(3H, m), 6,93 (5H, d), 7,20 (4H, d), 7,53 (3H, s), 7,93 (1H, s), 10,35 (1H, s), 14,30 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 754,4.

EJEMPLO 312

Intermedio 312a:

(*R**)-2-(6-amino-5-(3-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-1-il)piridazin-3-il)fenol (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

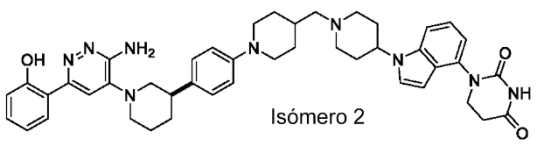
Preparado con un método análogo al Intermedio 311f a partir del Intermedio 311e (100 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título (86 mg, 76 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,85 (1H, d), 1,21 – 1,25 (1H, m), 1,30 – 1,35 (3H, m), 1,70 (2H, d), 1,85 – 1,95 (3H, m), 2,59 (1H, d), 2,65 – 2,73 (2H, m), 2,91 – 3,04 (1H, m), 3,26 (6H, s), 3,44 – 3,57 (2H, m), 3,65 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,27 (2H, s), 6,78 (1H, d), 6,83 – 6,92 (4H, m), 7,13 – 7,19 (2H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,92 (1H, d). 14,28 (1H,s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 504,1.

EJEMPLO 312:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

985



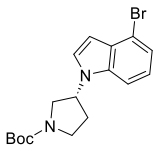
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 311 a partir del Intermedio 312a (63 mg, 0,13 mmol) y del Intermedio 10c (39,1 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de $NH_3.H_2O$, Fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 70 % de B en 8 min) para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,15 – 1,25 (2H, m), 1,53 – 1,70 (2H, m), 1,75 – 1,85 (3H, m), 1,88 – 2,02 (6H, m), 2,10 – 2,22 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,53 – 2,70 (4H, m), 2,71 – 2,79 (2H, m), 2,90 – 3,09 (3H, m), 3,45 – 3,55 (2H, m), 3,65 (2H, d), 3,73 – 3,82 (2H, m), 4,33 – 4,43 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,83 – 6,93 (4H, m), 6,97 (1H, d), 7,11 – 7,19 (3H, m), 7,20 – 7,29 (1H, m), 7,48 – 7,58 (3H, m), 7,85 – 8,05 (1H, m), 10,35 (1H, s), 14,30 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 754,4.

EJEMPLO 313

Intermedio 313a:

(*R*)-3-(4-bromo-1*H*-indol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

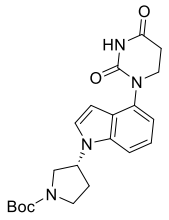


Preparado con un método análogo al Intermedio 234a a partir de 4-bromo-1*H*-indol (1 g, 5,10 mmol) y (*S*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,955 g, 5,10 mmol). La

purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,600 g, 32 %) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, d), 2,25 – 2,43 (2H, m), 3,38 – 3,58 (3H, m), 3,80 (1H, t), 5,26 – 5,18 (1H, m), 6,46 (1H, d), 7,10 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,54 – 7,66 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+2H]^+$ =365,1.

Intermedio 313b:

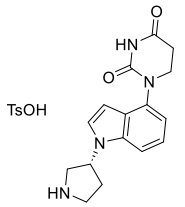
(*R*)-3-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 2b a partir del Intermedio 313a (580 mg, 1,59 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (450 mg, 71 %) como un sólido amarillo. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 1,42 (9H, d), 2,34 – 2,40 (1H, m), 2,77 (2H, t), 3,38 – 3,56 (4H, m), 3,75 – 3,83 (3H, m), 5,14 – 5,28 (1H, m), 6,47 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,44 – 7,50 (1H, m), 7,54 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ =421,2.

Intermedio 313c:

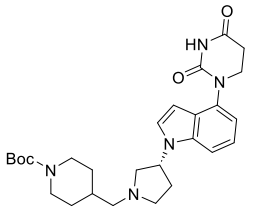
(*R*)-1-(1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 6e a partir del Intermedio 313b (440 mg, 1,10 mmol) para dar el compuesto del título (400 mg, 77 %) como un sólido gris y sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 299,2.

Intermedio 313d:

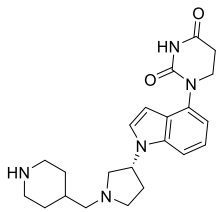
(*R*)-4-((3-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)pirrolidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 108a a partir del Intermedio 313c (380 mg, 0,81 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (258 mg, 1,21 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (350 mg, 87 %) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 0,95 – 1,08 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,62 – 1,68 (1H, m), 1,74 (2H, d), 2,27 – 2,34 (2H, m), 2,35 – 2,47 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,84 – 2,92 (1H, m), 2,98 – 3,09 (1H, m),3,33 – 3,35 (2H, m), 3,78 (2H, t), 3,87 – 3,99 (3H, m), 5,15 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,34 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 496,0.

Intermedio 313e:

(*R*)-1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al Intermedio 1i a partir del Intermedio 313d (340 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título (300 mg, 86 %) como un sólido amarillo y sal de TFA. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 396,2.

EJEMPLO 313:

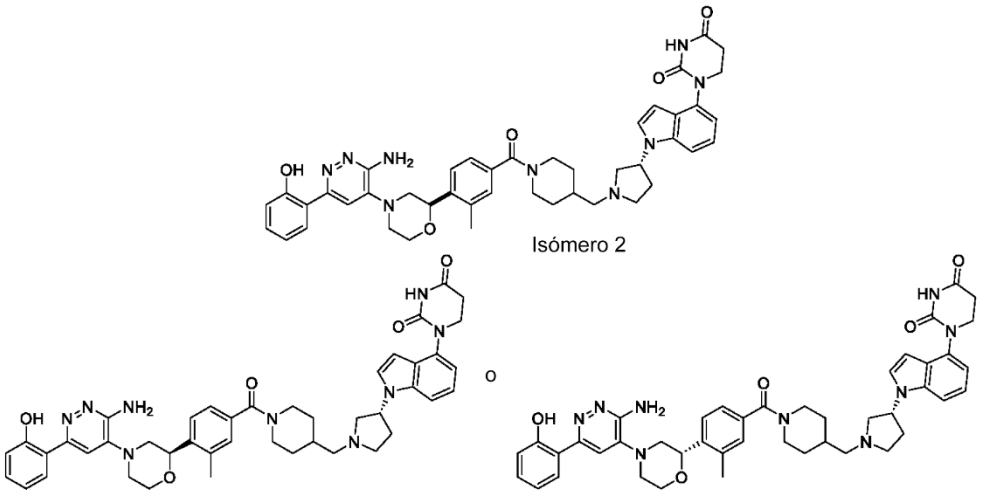
1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

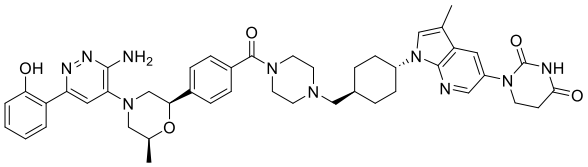


Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 313e (30 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 55j (30,8 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 45 a 50 % de MeCN en agua con NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (9,60 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 1,04 – 1,19 (2H, m), 1,24 (1H, s), 1,61 – 1,91 (3H, m), 1,91 – 2,02 (1H, m), 2,28 – 2,48 (7H, m), 2,67 – 2,96 (8H, m), 2,98 – 3,08 (2H, m), 3,48 – 3,65 (3H, m), 3,77 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,47 (1H, s), 4,95 – 5,00 (1H, m), 5,11 – 5,19 (1H, m), 6,33 – 6,51 (3H, m), 6,83 – 6,91 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,19 – 7,27 (3H, m), 7,50 – 7,60 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,92 – 7,98 (1H, m), 10,33 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 784,4.

EJEMPLO 314:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió el intermedio 259a (100 mg, 0,19 mmol) a TFA (1 ml) y DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 40 min. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron DIPEA (0,100 ml, 0,57 mmol), Intermedio 65e (54,2 mg, 0,13 mmol) y DMF (2,00 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 10 minutos. HATU (50,7 mg, 0,13 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM:IPA (5:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (fase móvil A: Agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH, Fase móvil B: Gradiente de MeCN: 14 % de B a 35 % de B) dio el compuesto del título (40,0 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ1,09 – 1,18 (2H, m), 1,27 (3H, d), 1,62 –1,65 (1H, m), 1,79 – 1,88 (2H, m), 1,90 – 1,98 (4H, m), 2,20 (2H, d), 2,25 (3H, d), 2,33 (2H, d), 2,42 –2,45 (2H, m), 2,52 – 2,58 (2H, m), 2,66 – 2,72 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,37 – 3,42 (2H, m), 3,51 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,63 –3,65 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,08 – 4,15 (1H, m), 4,58 – 4,66 (1H, m), 4,92 – 4,98 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,84 – 6,92 (2H, m), 7,22 – 7,26 (1H, m), 7,40 – 7,46 (3H, m), 7,52 – 7,58 (3H, m), 7,88 (1H, d), 7,94 – 7,98 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 813,5.

EJEMPLO 315:

(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

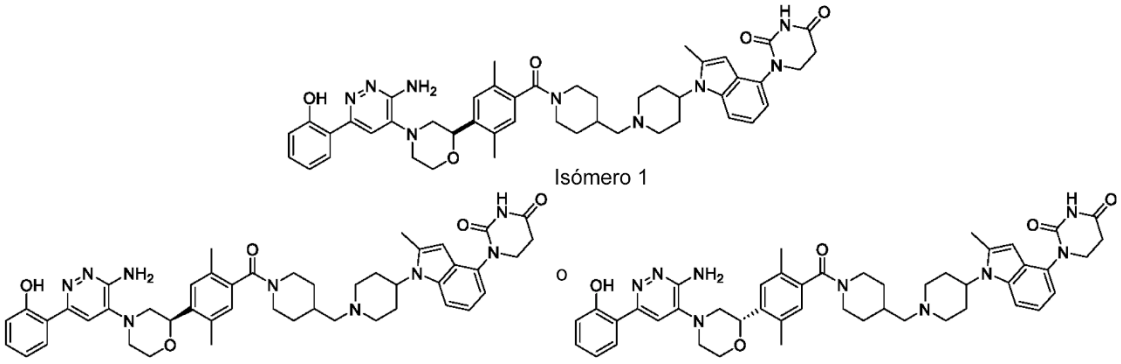
((*configuración absoluta aún no confirmada))

991

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 228f (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 22d (40,3 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 20 % de agua en MeCN) y HPLC preparativa (gradiente de elución: 42 a 61 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3+0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (6,3 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,08 (2H, s),1,32 (1H, s), 1,70 (1H, s), 1,77 (2H, d), 1,88 (2H, s), 2,13 (2H, s), 2,18 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,74 (2H, t), 2,87 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,74 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,23 (1H, s), 4,56 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,16 (1H, s), 6,44 (2H, s), 6,89

(3H, d), 6,96–7,1 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,96 (1H, d), 10,30 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,4.

EJEMPLO 316

Intermedio 316a:

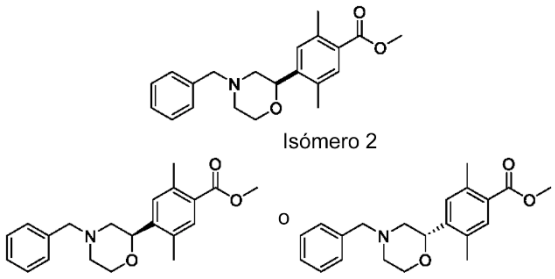
(*R**)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Preparado usando el mismo método que para el Intermedio 228b, aislando el compuesto que se eluyó segundo de la columna (1,60 g, 35 %, 96 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,85–2,27 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,77 (2H, dd), 3,53 (2H, d), 3,69–3,75 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,91–3,99 (1H, m), 4,66 (1H, dd), 7,21–7,31 (1H, m), 7,32 (5H, t), 7,59 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,1.

Intermedio 316b:

(*R**)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

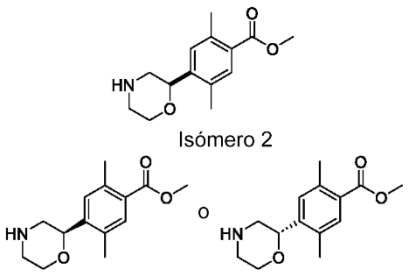
((*configuración absoluta aún no confirmada))

993

(*R*)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

(*S*)-2,5-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 65b a partir del Intermedio 316a (800 mg, 2,36 mmol) para dar el compuesto del título (570 mg, 97 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 2,28 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,50-2,52 (2H, m), 2,7–2,8 (2H, m), 2,90 (1H, dd), 2,59-3,67 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,47–4,67 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,61 (1H, s), no se observó un protón ligado al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,1.

Intermedio 316c:

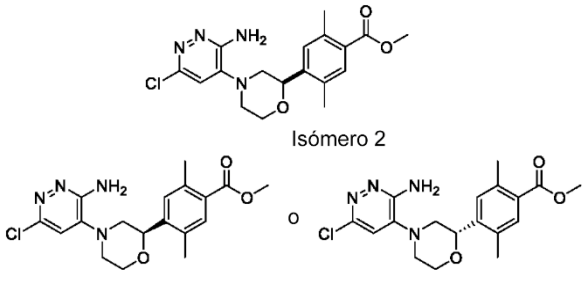
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 316b (550 mg, 2,21 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 90 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (760 mg, 91 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,63 (1H, dd), 2,76–2,89 (1H, m), 3,43 (2H, dd), 3,82 (3H, s), 3,98–4,06 (2H, m), 4,92 (1H, dd), 6,29 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,64 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 377,1.

Intermedio 316d:

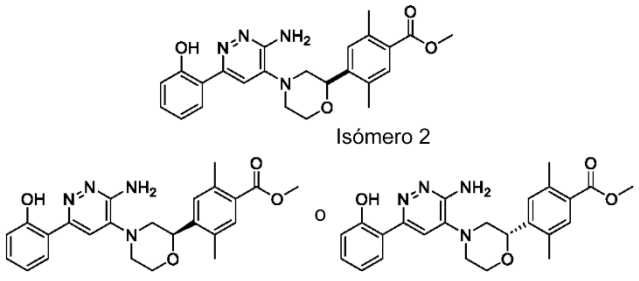
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 316c (740 mg, 1,96 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se vertió en agua (75 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (778 mg, 91 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,37 (3H, s), 2,50 (3H, d), 2,74–2,95 (1H, m), 3,51 (2H, d), 3,58 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,93–5 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,44 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 435,1.

Intermedio 316e:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico

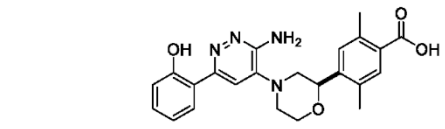
(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

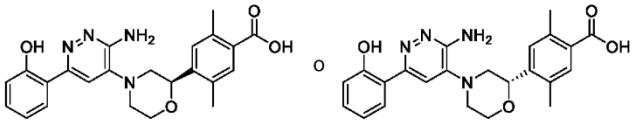
Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico

o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico



Isómero 2



Se añadió LiOH (418 mg, 17,45 mmol) al Intermedio 316d (758 mg, 1,74 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (8 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se acidificó con 1 M de HCl ac. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 ml) y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (600 mg, 82 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,35 (3H, s), 2,46 – 2,49 (3H, m), 2,69 – 2,96 (2H, m), 3,50 (2H, d), 4,08 (2H, d), 4,95 (1H, d), 6,40 – 6,45 (2H, m), 6,80 – 6,91 (2H, m), 7,18 – 7,28 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,93 (1H, d), no se observaron 2 protones unidos al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,1.

EJEMPLO 316:

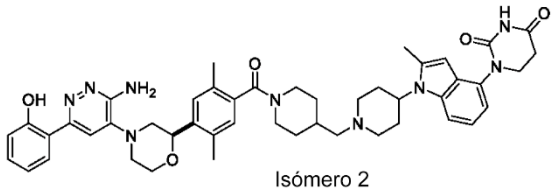
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

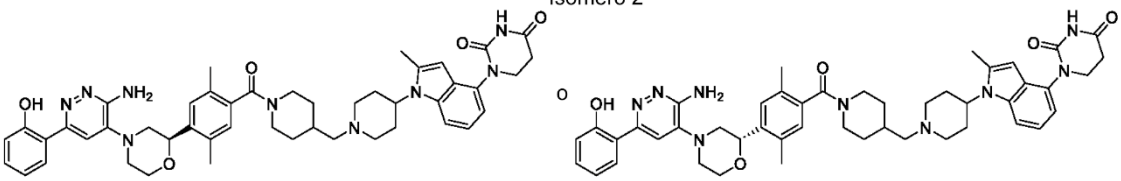
(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2

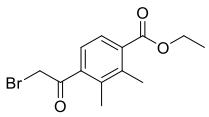


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 316e (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 22d (40,3 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 20 % de agua en MeCN) y HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm, gradiente de elución: 41 a 59 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH en 8 min) dio el compuesto del título (6,3 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 0,97–1,03 (2H, m), 1,25 (1H, d), 1,65–1,93 (5H, m), 2,10–2,30 (7H, m), 2,31–2,40 (4H, m), 2,42–2,49 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,79–2,92 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,47 – 3,51 (2H, m), 3,74 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,20–4,23 (1H, m), 4,56 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,14 (1H, s), 6,43 (2H, s), 6,89 (3H, d), 7,04 (2H, t), 7,24 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,96 (1H, d), 10,30 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,5.

EJEMPLO 317

Intermedio 317a:

4-(2-bromoacetil)-2,3-dimetilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 228a a partir del 4-bromo-2,3-dimetilbenzoato de etilo (5 g, 19,45 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (4,20 g, 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,31–1,34 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, d), 4,32 (2H, d), 4,84 (2H, d), 7,51–7,57 (1H, m), 7,60 (1H, d); masa no observada.

Intermedio 317b:

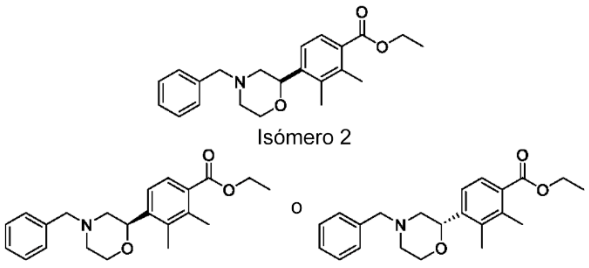
(*R**)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo

o

(*S*)-4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 65a a partir del Intermedio 317a (4,1 g, 13,70 mmol) y *N*-benciletanolamina (2,072 g, 13,70 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) y SFC preparativa (columna: CHIRAL ART Celulosa-SC, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 100 ml/min; isocrático (30 % de *i*PrOH en $scCO_2$) dio el compuesto del título (1,600 g, 33 %, 98 % ee) que se eluyó segundo de la columna como un sólido amarillo. ^{1}H NMR

(DMSO-*d6*) δ 1,29 (3H, t), 1,85 (1H, dd), 2,14 (3H, s), 2,19 (1H, t), 2,33 (3H, s), 2,72 (1H, d), 2,84 (1H, d), 3,52 (2H, d), 3,74 (1H, t), 3,92–4 (1H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,73 (1H, dd), 7,24-7,29 (1H, m), 7,33 (5H, d), 7,48 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,1.

Intermedio 317c:

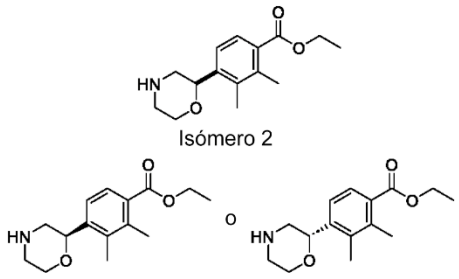
(*R**)-2,3-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-2,3-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de etilo

o

(*S*)-2,3-dimetil-4-(morfolin-2-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 65b a partir del Intermedio 317b (800 mg, 2,26 mmol) dio el compuesto del título (590 mg, 99 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,30 (3H, t), 2,22 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,3–2,44 (1H, m), 2,66–2,86 (2H, m), 2,90 (1H, dd), 3,55–3,74 (1H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 4,28 (2H, d), 4,62 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,49 (1H, d), no se observó un protón ligado al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =264,1.

Intermedio 317d:

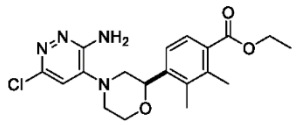
(*R**)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

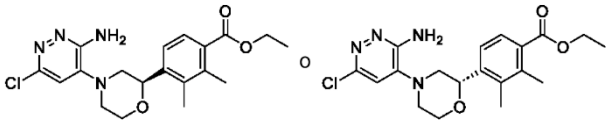
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 317c (590 mg, 2,24 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 90 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (760 mg, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,31 (3H, t), 2,28 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,51–2,61 (1H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,37 (1H, d), 3,49 (1H, d), 4,02–4,12 (2H, m), 4,25-4,32 (2H, m), 5,01 (1H, dd), 6,30 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,51 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =391,1.

Intermedio 317e:

(*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo

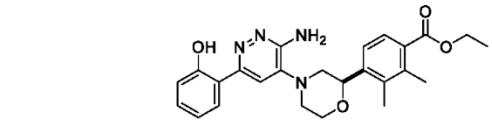
(Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

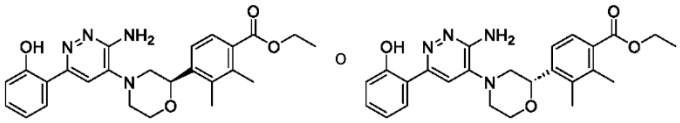
(*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo

o

(*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoato de etilo



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 317d (760 mg, 1,94 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua (75 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (860 mg, 99 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,3–1,32 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,66–2,76 (1H, m), 2,91 (1H, s), 3,46–3,56 (2H, m), 4,06–4,14 (2H, m), 4,27–4,3 (2H, m), 4,98–5,09 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,82–6,92 (2H, m), 7,19–7,28 (1H, m), 7,39–7,46 (1H, m), 7,48–7,58 (3H, m), 7,9–7,97 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 449,1.

Intermedio 317f:

Ácido (*R**)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoico

(Isómero 2)

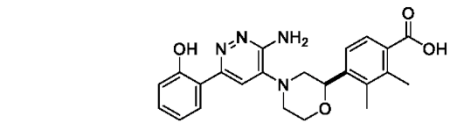
((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido (*R*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoico

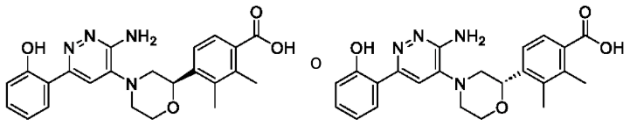
o

Ácido (*S*)-4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoico

1002



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 316e a partir del Intermedio 317e (820 mg, 1,83 mmol) dio el compuesto del título (620 mg, 81 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 2,29 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,65 – 2,76 (1H, m), 2,77 – 2,94 (1H, m), 3,49 – 3,57 (2H, m), 4,06 – 4,14 (2H, m), 4,97 – 5,06 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,80 – 6,91 (2H, m), 7,19 – 7,26 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,51 – 7,57 (2H, m), 7,93 (1H, d), 13,47 (1H, s), no se observó un protón ligado al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =421,1.

EJEMPLO 317:

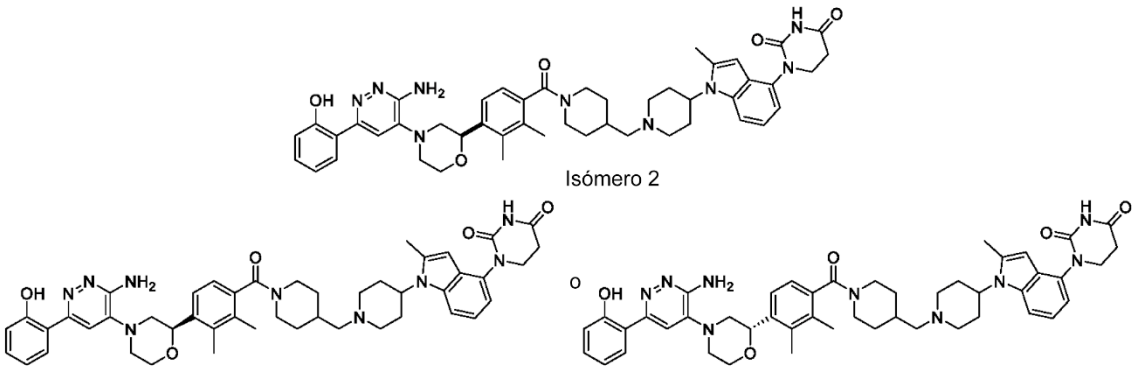
(*R**)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

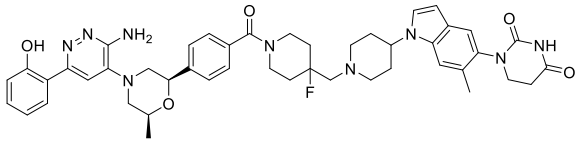


Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 317f (40 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 22d (40,3 mg, 0,10 mmol). Purificado mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 20 % de MeCN en agua) y HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 40 a 58 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título (11,2 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,75 – 1,34 (5H, m), 1,55 – 1,98 (6H, m), 2,03 – 2,46 (12H, m), 2,62 – 3,13 (8H, m), 3,44 – 3,60 (2H, m), 3,73 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,17 – 4,29 (1H, m), 4,50 – 4,65 (1H, m), 5,02 (1H, d), 6,15 (1H, s), 6,44 (2H, s), 6,82 – 6,94 (3H, m), 6,95 – 7,09 (2H, m), 7,18 – 7,28 (1H, m), 7,36 – 7,49 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, t), 10,29 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 826,4.

EJEMPLO 318:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 24b (21,73 mg, 0,05 mmol). Purificado mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 17 % de B a 31 % de B en 8 min) para dar el compuesto del título (14,30 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,27 (3H, d), 1,62 – 1,80 (2H, m), 1,81 – 1,90 (3H, m), 1,92 – 2,02 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,38 – 2,45 (2H, m), 2,56 (1H, d), 2,60 – 2,80 (5H, m), 3,05 (2H, d), 3,14 (1H, s), 3,48 – 3,62 (5H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 4,05 – 4,18 (1H, m), 4,19 – 4,40 (2H, m), 4,85 – 5,01 (1H, m), 6,40 (1H, d), 6,49 (2H, s), 6,80 – 6,92 (2H, m), 7,18 – 7,25 (1H, m), 7,38 – 7,49 (5H, m), 7,50 – 7,60 (3H, m), 7,92 – 7,99 (1H, m), 10,26 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,4.

EJEMPLO 319

Intermedio 319a:

(*R**)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

(Isómero 2)

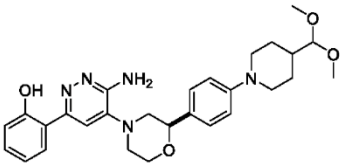
((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

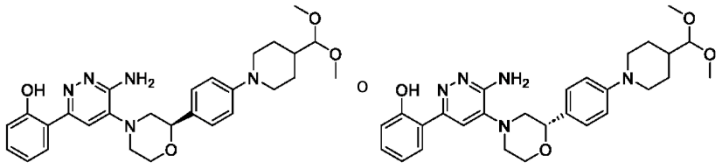
o

(*S*)-2-(6-amino-5-(2-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)morfolino)piridazin-3-il)fenol

1005



Isómero 2



Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 237d (170 mg, 0,38 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (157 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,30 – 1,42 (2H, m), 1,67 – 1,77 (3H, m), 2,53 – 2,67 (2H, m), 2,70 – 2,94 (2H, m), 3,28 (6H, s), 3,41 – 3,53 (2H, m), 3,70 (2H, d), 4,00 – 4,10 (3H, m), 4,23 (1H, t), 6,43 (1H, s), 6,89 (3H, q), 7,19 – 7,32 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,64 – 7,77 (1H, m), 7,91 – 7,99 (1H, m), no se observaron dos protones unidos al heteroátomo; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 506,2.

EJEMPLO 319:

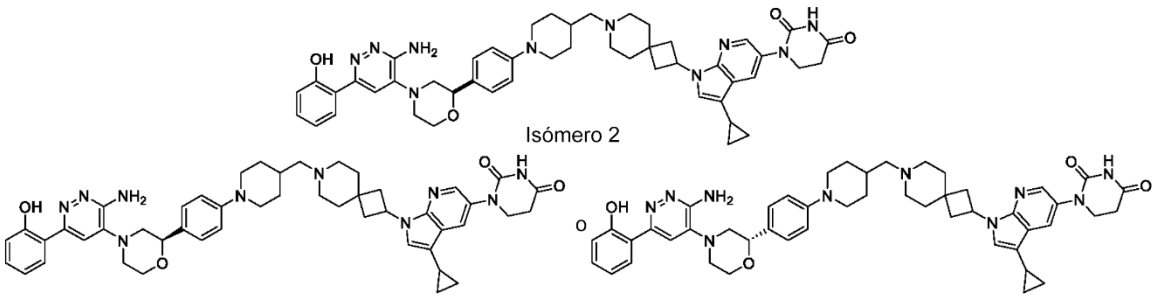
(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 237 a partir del Intermedio 319a (50 mg, 0,10 mmol) y del Intermedio 237h (38,9 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna Xselect CSH F-fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm, gradiente de elución: 12 a 32 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16,80 mg, 19 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,65 – 0,74 (2H, m), 0,82 – 0,94 (2H, m), 1,10 – 1,27 (2H, m), 1,63 – 1,83 (7H, m), 1,90 – 1,98 (1H, m), 2,13 – 2,25 (4H, m), 2,27 – 2,43 (5H, m), 2,64 (2H, t), 2,71 – 2,82 (3H, m), 2,86 (1H, t), 3,45 (3H, d), 3,68 (2H, d), 3,81 (2H, t), 3,94 – 4,08 (2H, m), 4,70 (1H, d), 5,18 – 5,31 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,83 – 6,97 (4H, m), 7,21 – 7,30 (3H, m), 7,56 (2H, d), 7,92 – 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,20 (1H, s), 10,41 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) [M+H]+ = 837,5.

EJEMPLO 320:

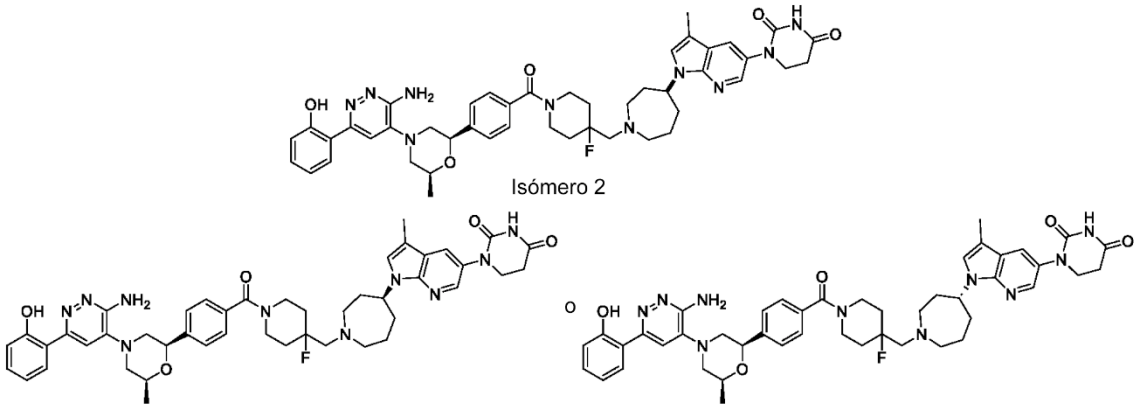
1-(1-((*S**)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-((*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Isómero 2

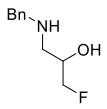
Se añadió el Intermedio 241e (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (0,300 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron el Intermedio 65e (52,6 mg, 0,13 mmol), DIPEA (0,028 ml, 0,16 mmol) y DMF (1,0 ml) seguido de HATU (49,2 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM–IPA (5:1, 10 ml), se lavó con NH_4OH ac. (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 10 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA, tasa de flujo: 60 ml/min) dio el compuesto del título (7,42 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 (3H, d), 1,61 – 1,73 (2H, m), 1,75 – 1,83 (2H, m), 1,84 – 1,92 (2H, m), 1,92 – 2,04 (2H, m), 2,07 – 2,17 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (1H, d), 2,65 – 2,73 (1H, m), 2,73 – 2,79 (3H, m), 2,82 (1H, s), 2,83 – 2,95 (4H, m), 3,01 – 3,22 (2H, m), 3,49 – 3,54 (2H, m), 3,58 (1H, d), 3,80 (2H, t), 4,04 – 4,16 (1H, m), 4,29 (1H, s), 4,81 – 4,92 (1H, m), 4,92 – 4,99 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,84 – 6,92 (2H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,41 – 7,50 (3H, m), 7,51 – 7,59 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,93 – 7,98 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,7.

EJEMPLO 321

Intermedio 321a:

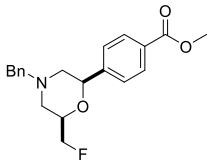
1-(bencilamino)-3-fluoropropan-2-ol



Se añadió bencilamina (5,63 g, 52,58 mmol) a 2-(fluorometil)oxirano (4 g, 52,58 mmol) en *i*-PrOH (40 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,01 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (6,0 g, 62 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,67 – 2,81 (2H, m), 2,86 (2H, d), 3,84 (2H, dd), 3,88 – 3,98 (1H, m), 4,41 (2H, dddd), 7,18 – 7,45 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =184,1.

Intermedio 321b:

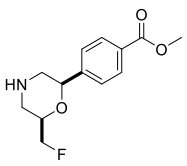
4-((2*R*,6*R*)-4-bencil-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo



El Intermedio 321a (1,5 g, 8,19 mmol) a 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (2,105 g, 8,19 mmol) y DIPEA (4,29 ml, 24,56 mmol) en DCM (40 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (40 ml) y trietilsilano (2,86 g, 24,56 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Eterato de trifluoruro de boro (3,49 g, 24,56 mmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. TFA (4,00 ml) se añadió lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeOH en agua con 0,01 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,30 g, 46 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,95 (2H, dt), 2,80 (1H, dt), 2,92 (1H, dt), 3,46 – 3,63 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,89 – 4,01 (1H, m), 4,40 – 4,61 (2H, m), 4,72 (1H, dd), 7,24 – 7,30 (1H, m), 7,30 – 7,36 (4H, m), 7,50 (2H, d), 7,91 – 7,97 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =344,2.

Intermedio 321c:

4-((2*R*,6*R*)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de *rac*-metilo



Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,523 g, 3,73 mmol, 10 % en peso de paladio) al Intermedio 321b (1,28 g, 3,73 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,900 g, 95 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,40 (1H, dd), 2,49 – 2,53 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 3,18 (1H, s), 3,85 (3H, s), 4,38 – 4,46 (1H, m), 4,48 – 4,55 (1H, m), 4,58 (1H, dd), 7,49 (2H, d), 7,92 – 7,98 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 254,2.

Intermedio 321d:

4-((2*R**,6*R**)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo (isómero 1)

y

Intermedio 321e:

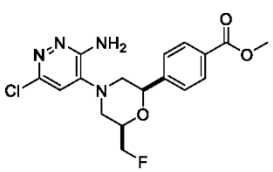
4-((2*R**,6*R**)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo (isómero 2)

((*configuraciones absolutas aún no confirmadas))

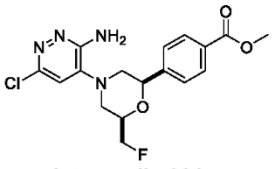
4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo

y

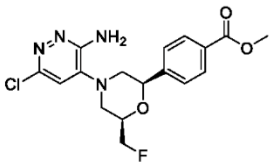
4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo



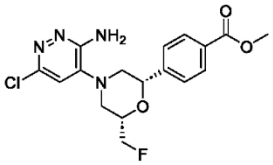
Intermedio 321d
Isómero 1



Intermedio 321e
Isómero 2



Isómero 1 o 2



Isómero 2 o 1

Preparado con un método análogo al Intermedio 1d a partir del Intermedio 321c (900 mg, 3,55 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) y SFC preparativa (columna: CHIRALPAK IF 3*25 cm, 5 µm; tasa de flujo: 100 ml/min; isocrático 50 % de [MeOH–MeCN (1:1) en $scCO_2$) dio el Intermedio 321d (470 mg, 35 %, >99 % ee) que se eluyó primero de la columna y el Intermedio 321e (570 mg, 42 %, >95 % ee) que se eluyó segundo de la columna como unos sólidos amarillos pálidos. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,52 – 2,70 (2H, m), 3,40 – 3,59 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,15 – 4,31 (1H, m), 4,50 (1H, qd), 4,59 – 4,72 (1H, m), 4,99 (1H, dd), 6,40 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,54 – 7,65 (2H, m), 7,92 – 8,03 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =381,2.

Intermedio 321f:

4-((2*R**,6*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo (Isómero 2)

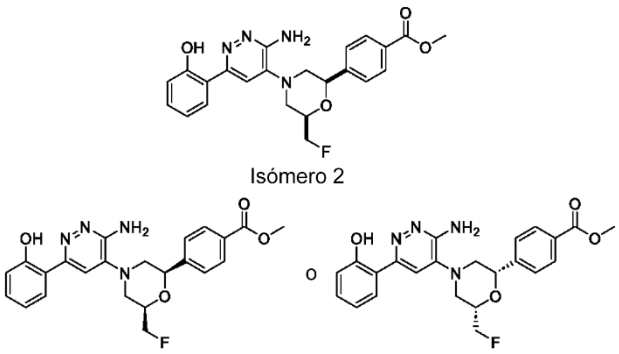
((*configuración absoluta aún no confirmada))

4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo

o

1012

4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoato de metilo



Isómero 2

o

Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 321e (0,57 g, 1,50 mmol. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,350 g, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,73 (2H, td), 3,58 (2H, dd), 3,87 (3H, s), 4,26 – 4,40 (1H, m), 4,50 – 4,76 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,56 (2H, s), 6,83 – 6,92 (2H, m), 7,23 (1H, ddd), 7,57 – 7,66 (3H, m), 7,94 (1H, dd), 7,98 – 8,04 (2H, m), 14,16 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 439,3.

Intermedio 321g:

Ácido 4-((2*R**,6*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoico (Isómero 2)

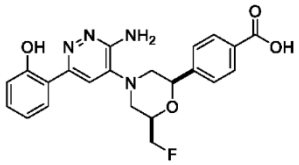
((*configuración absoluta aún no confirmada))

Ácido 4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoico

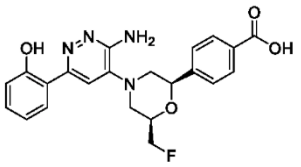
o

Ácido 4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoico

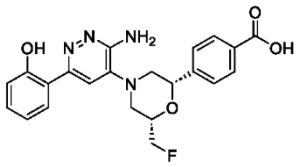
1013



Isómero 2



o



Preparado con un método análogo al Intermedio 316e a partir del Intermedio 321f (0,35 g, 0,80 mmol) para dar el compuesto del título (0,270 g, 80 %) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,74 (2H, t), 3,57 (2H, dd), 4,33 (1H, dddd), 4,63 (2H, dddd), 5,04 (1H, dd), 6,56 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 7,20 – 7,28 (1H, m), 7,55 – 7,64 (3H, m), 7,92 – 8,02 (3H, m), 13,87 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 425,2.

EJEMPLO 321:

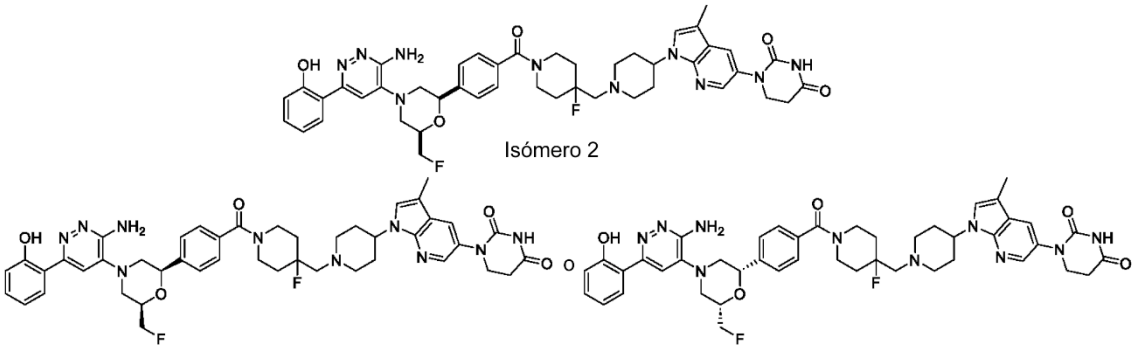
1-(1-(1-((1-(4-((2*R**,6*R**)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



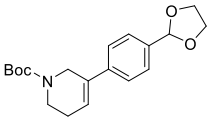
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 321g (0,04 g, 0,09 mmol) y del Intermedio 161a (0,042 g, 0,09 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; gradiente de elución: 17 a 27 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (23,0 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,58 – 2,18 (7H, m), 2,27 (3H, s), 2,37 (1H, s), 2,63 (1H, s) 2,72 (1H, s), 2,73 – 2,85 (4H, m), 3,09 (2H, d), 3,24 – 3,30 (2H, m), 3,34 – 3,43 (3H, m), 3,52 (1H, s), 3,60 (2H, t), 3,81 (2H, t), 4,20 – 4,42 (2H, m), 4,63 (2H, dddd), 5,01 (1H, dd), 6,59 (2H, d), 6,85 – 6,95 (2H, m), 7,22 – 7,30 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,61 (1H, s), 7,92 (2H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,12 (1H, s), un protón no resuelto; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 849,6.

EJEMPLO 322

Intermedio 322a:

5-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

1015

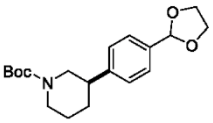


2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (0,8 g, 3,49 mmol) se añadió a 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,134 g, 3,67 mmol), K_2CO_3 (1,448 g, 10,48 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,256 g, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,000 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,800 g, 69 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,43 (9H, s), 2,22 – 2,29 (2H, m), 3,47 (2H, t), 3,92 – 3,98 (2H, m), 4,03 – 4,08 (2H, m), 4,16 – 4,24 (2H, m), 5,73 (1H, s), 6,25 – 6,35 (1H, m), 7,42 (4H, s); *m*/*z* (ES$^+$) [M-*t*Bu+2H]$^+$ =276,1.

Intermedio 322b:

(*S**)-3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

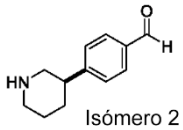
El intermedio 233a (2,8 g, 8,45 mmol) se añadió a Pd/C (0,899 g, 8,45 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) y SFC preparativa

(columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*50 mm, 3 µm; tasa de flujo: 200 ml/min; isocrático 40 % de MeOH en $scCO_2$) dio el compuesto del título (1,800 g, 64 %, 99 % ee) que se eluyó segundo de la columna como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,43 – 1,50 (1H, m), 1,59 – 1,74 (2H, m), 1,88 (1H, dd), 2,60 – 2,65 (1H, m), 2,69 – 2,96 (2H, m), 3,90 – 4,00 (4H, m), 4,02 – 4,06 (2H, m), 5,70 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,36 – 7,40 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M\text{-}t\text{Bu}+2H]^+$ = 278,2.

Intermedio 322c:

(*S**)-4-(piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



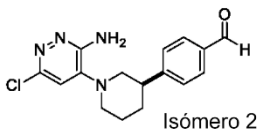
Isómero 2

10 M de HCl ac. (2 ml, 20,00 mmol) se añadió al Intermedio 322b (0,9 g, 2,70 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,600 g, 98 %) como un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 190,0.

Intermedio 322d:

(*S**)-4-(1-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

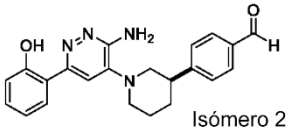


Isómero 2

DIPEA (1,70 ml, 9,75 mmol) y 6-cloropiridazin-3-amina (0,678 g, 3,25 mmol) se añadieron al Intermedio 322c (0,80 g, 4,23 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,300 g, 29 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,60 –1,70 (1H, m), 1,79 – 1,93 (2H, m), 1,94 – 2,05 (1H, m), 2,60 – 2,74 (2H, m), 3,15 – 3,21 (1H, m), 3,39 – 3,56 (2H, m), 6,17 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,88 (2H, d), 9,99 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 317,1

Intermedio 322e:

(*S**)-4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzaldehído (Isómero 2) ((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

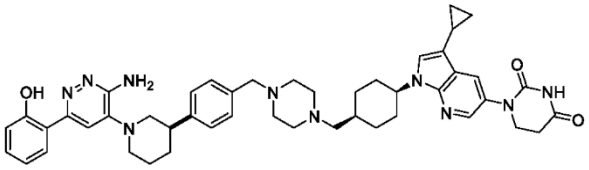
Preparado con un método análogo al Intermedio 1e a partir del Intermedio 322d (290 mg, 0,92 mmol). La purificación mediante TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo = 1:1) dio el compuesto del título (160 mg, 47 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 (1H, s), 1,61 – 1,77 (1H, m), 1,86 – 2,03 (3H, m), 2,67 – 2,90 (2H, m), 3,16 – 3,27 (1H, m), 3,55 (1H, d), 6,29 (2H, s), 6,79 – 6,99 (2H, m), 7,15 – 7,33 (1H, m), 7,53 – 7,73 (3H, m), 7,80 – 8,04 (3H, m), 9,99 (1H, s), 14,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 375,3.

EJEMPLO 322:

1018

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

TFA (6 ml) se añadió a una solución agitada del Intermedio 118d (150 mg, 0,27 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió el Intermedio 322e en DCE (6 ml) y NMP (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 días. Después de enfriar a t.a., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (693 mg, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 48 a 65 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (3,8 mg, 2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,61 – 0,69 (2H, m), 0,78 – 0,91 (2H, m), 1,25 (1H, d), 1,55-1,72 (5H, m), 1,76 (2H, d), 1,78 – 2,02 (8H, m), 2,22 – 2,46 (8H, m), 2,65 – 2,81 (4H, m), 3,05 (1H, d), 3,44 (2H, s), 3,54 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,59 (1H,

d), 6,29 (2H, s), 6,87 (2H, t), 7,19 – 7,34 (5H, m), 7,53 (2H, d), 7,91 – 7,94 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,30 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 809,5.

EJEMPLO 323:

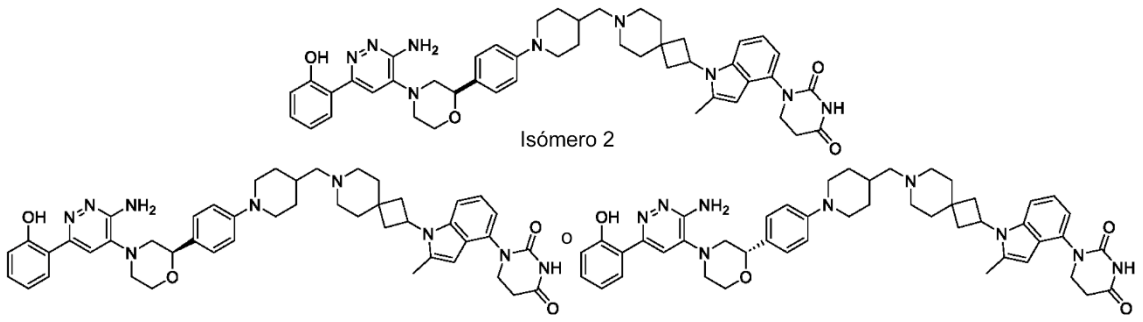
(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))

(*R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

(*S*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



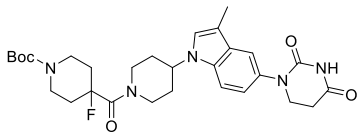
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 237 a partir del Intermedio 319a (95 mg, 0,19 mmol) y del Intermedio 243c (103 mg, 0,28 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 11 a 32 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA; tasa de flujo: 60 ml/min) dio el compuesto del título (24,2 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,18 – 1,23 (3H, m), 1,74 –1,81 (7H, m), 2,14 (2H, d), 2,30 – 2,34

(2H, m), 2,38 – 3,43 (5H, m), 2,54 – 2,7 (4H, m), 2,72 – 2,79 (3H, m), 2,87 (1H, d), 3,42 – 3,46 (3H, m), 3,64 – 3,77 (4H, m), 3,95 – 4,08 (2H, m), 4,70 (1H, d), 4,96 (1H, t), 6,15 (1H, s), 6,46 (2H, s), 6,84 – 6,95 (5H, m), 7,07 (1H, t), 7,21 – 7,29 (3H, m), 7,55 (2H, t), 7,95 (1H, d), 10,33 (1H, s), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 810,4.

EJEMPLO 324

Intermedio 324a:

4-(4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

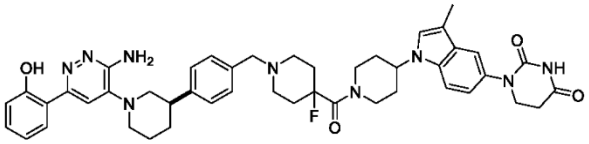


El Intermedio 1i (200 mg, 0,61 mmol) se añadió al ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (167 mg, 0,67 mmol), HATU (233 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (0,321 ml, 1,84 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (200 mg, 58,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (9H, s), 1,85 (2H, s), 1,99 (6H, d), 2,23 (3H, s), 2,73 (2H, t), 2,89 (1H, s), 3,09 (2H, s), 3,27 (1H, s), 3,78 (2H, t), 3,84 (2H, d), 4,51 (2H, s), 4,61 – 4,72 (1H, m), 7,04 – 7,11 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,53 (1H, d), 10,26 (1H, s). *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 556,4.

EJEMPLO 324:

(*R*)-1-(1-(1-(1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)-4-fluoropiperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 2

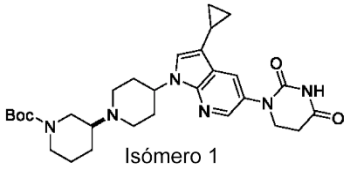
TFA (1 ml, 12,98 mmol) se añadió al Intermedio 324a (148 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la amina cruda. A la amina cruda se le añadió el Intermedio 322e (100 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar a t.a., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (226 mg, 1,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 19 a 35 % de MeCN en gua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH; tasa de flujo: 25 ml/min) dio el compuesto del título (32,5 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,59 – 1,71 (1H, m), 1,74 – 2,07 (11H, m), 2,15 – 2,34 (6H, m), 2,63 – 2,81 (6H, m), 3,07 (1H, t), 3,45 – 3,61 (5H, m), 3,77 (2H, t), 4,50 (2H, s), 4,58 – 4,73 (1H, m), 6,28 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 7,04 – 7,12 (1H, m), 7,19 – 7,36 (6H, m), 7,38 – 7,44 (1H, m), 7,48 – 7,58 (2H, m), 7,88 – 7,97 (1H, m), 10,26 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 814,4.

EJEMPLO 325

Intermedio 325a:

(*R*)-4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-[1,3'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



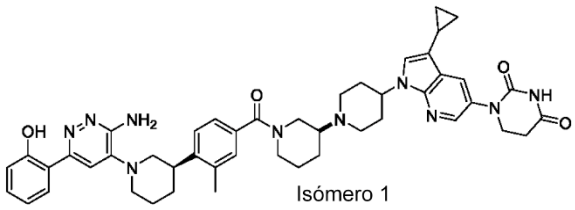
Isómero 1

Triacetoxiborohidruro de sodio (2,70 g, 12,73 mmol) se añadió a 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,691 g, 8,49 mmol) y al Intermedio 7e (1,5 g, 4,24 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 ac. sat. (300 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (CHIRALPAK IA 2*25 cm, 5 µm; tasa de flujo: 20 ml/min; isocrático 30 % de EtOH en [MTBE con 0,5 % de 2 M de NH_3 en MeOH]) dio el compuesto del título (0,380 g, 17 %, 95 % ee) que se eluyó primero de la columna como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,62–0,72 (2H, m), 0,8–0,92 (2H, m), 1,27–1,39 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,67 (2H, t), 1,78–2,12 (6H, m), 2,25–2,46 (3H, m), 2,62–2,82 (4H, m), 3,04 (2H, t), 3,72–4,09 (4H, m), 4,50–4,66 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 537,3.

EJEMPLO 325:

1-(1-((*S**)-1'-(4-((*R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-[1,3'-bipiperidin]-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



Isómero 1

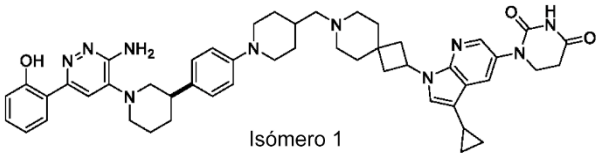
TsOH (37 mg, 0,21 mmol) se añadió al Intermedio 325a (100 mg, 0,18 mmol) en MeCN (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución del Intermedio 12g (111 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,200 ml, 1,15 mmol) en DMF (2 ml). HATU (105 mg, 0,27 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en DCM (25 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 21 a 29 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (30,0 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,65 (2H, d), 0,85 (2H, d), 1,39–1,42 (1H, s), 1,48–1,71 (3H, m), 1,75–2,10 (10H, m), 2,36–2,42 (4H, m), 2,63–2,8 (4H, m), 2,82–2,97 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,24–3,28 (1H, m), 3,45–3,75 (3H, m), 3,78–3,83 (2H, m), 4,45 (2H,

d), 6,29 (2H, s), 6,83–6,92 (2H, m), 7,22 (3H, d), 7,37–7,49 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,91–7,98 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,40 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 823,5.

EJEMPLO 326:

(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



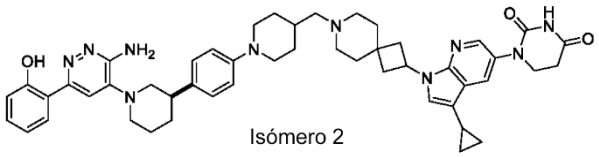
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 311 a partir del Intermedio 311f (80 mg, 0,16 mmol) y del Intermedio 237h (89 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 13 a 35 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21,00 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6)* δ 0,65–0,73 (2H, m), 0,83–0,92 (2H, m), 1,13–1,26 (3H, m), 1,54–1,81 (8H, m), 1,87 (1H, s), 1,90–1,99 (3H, m), 2,22 (4H, t), 2,31–2,38 (4H, m), 2,42 (1H, s), 2,60 (2H, d), 2,63–2,73 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,96 (1H, s), 3,44–3,57 (2H, m), 3,64 (2H, d), 3,82 (2H, t), 5,21–5,3 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,83–6,93 (4H, m), 7,17 (2H, d), 7,2–7,28 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,89–7,98 (2H, m), 8,13–8,2 (1H, m), 10,40 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 835,6.

EJEMPLO 327:

1025

(*R**)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 2)

((*configuración absoluta aún no confirmada))



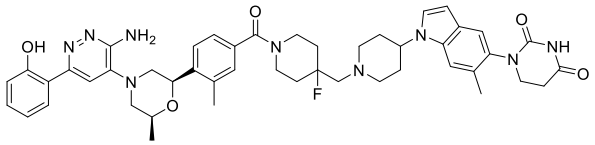
Isómero 2

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 311 a partir del Intermedio 312a (100 mg, 0,20 mmol) y del Intermedio 237h (98 mg, 0,14 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 19 a 32 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21,6 mg, 13 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 0,67 – 0,72 (2H, m), 0,84 – 0,9 (2H, m), 1,19 (2H, d), 1,24 (1H, s), 1,59 – 1,79 (8H, m), 1,85 – 1,97 (4H, m), 2,15 (2H, d), 2,21 (2H, t), 2,32 (5H, t), 2,60 (2H, t), 2,70 (2H, t), 2,76 (2H, t), 2,96 (1H, t), 3,51(2H, s), 3,60 – 3,65 (2H, d), 3,81 (2H, t), 5,2 – 5,3 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,84 – 6,92 (4H, m), 7,16 (2H, d), 7,2 – 7,26 (1H, m), 7,54 (2H, d), 7,9 – 7,97 (2H, m), 8,17 (1H,d), 10,40 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 835,6.

EJEMPLO 328:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

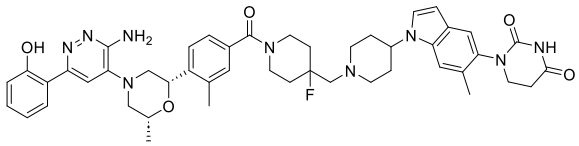
1026



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 24b (118 mg, 0,27 mmol) y del Intermedio 132e (80 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna Sunfire Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 17 a 31 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (44,8 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,25 (3H, d), 1,59 – 1,80 (2H, m), 1,81 – 2,09 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,35 – 2,49 (5H, m), 2,60 – 2,70 (2H, m), 2,71 – 2,85 (3H, m), 3,00 – 3,25 (4H, m), 3,45 – 3,60 (5H, m), 3,70 – 3,85 (1H, m), 4,05 – 4,20 (1H, m), 4,21 – 4,40 (2H, m), 5,04 (1H, d), 6,40 (3H, d), 6,69 – 7,01 (2H, m), 7,19 – 7,31 (3H, m), 7,42 (3H, d), 7,56 (2H, d), 7,86 – 8,05 (1H, m), 10,27 (1H, s), 14,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 844,5.

EJEMPLO 329:

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



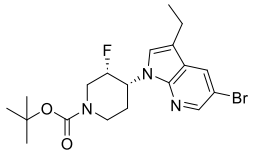
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 24b (118 mg, 0,27 mmol) y del Intermedio 188e (80 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (gradiente de elución: 30*150 mm, 5 um; tasa de flujo: 60 ml/min;

gradiente de elución: 17 a 31 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (50,1 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,25 (3H, d), 1,63 – 1,82 (2H, m), 1,83 – 2,09 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,36 – 2,49 (5H, m), 2,54 (1H, d), 2,61 (1H, s), 2,67 (1H, s), 2,68 – 2,82 (3H, m), 2,95 – 3,28 (4H, s), 3,49 – 3,60 (4H, m), 3,70 – 3,81 (1H, m), 4,06 – 4,21 (1H, m), 4,22 – 4,42 (2H, m), 4,96 – 5,15 (1H, m), 6,35 – 6,55 (3H, m), 6,79 – 6,96 (2H, m), 7,15 – 7,34 (3H, m), 7,42 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,56 (2H, d), 7,85 – 8,06 (1H, m), 10,27 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,4.

EJEMPLO 330

Intermedio 330a:

(3*S*,4*R*)-4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

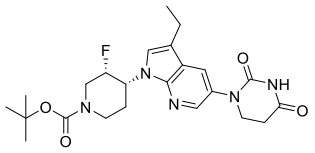


5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,00 g, 8,89 mmol) se añadió a una solución de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,90 g, 17,8 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (4,29 g, 17,8 mmol) en tolueno (15 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,80 g, 47 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,19 – 1,28 (3H, m), 1,42 (9H, s), 1,73 – 1,85 (1H, m), 2,25

– 2,42 (1H, m), 2,64 – 2,74 (2H, m), 3,01 – 3,36 (2H, m), 4,15 – 4,35 (2H, m), 4,75 – 5,17 (2 H, m), 7,43 – 7,48 (1H, m), 8,24 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,9.

Intermedio 330b:

(3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

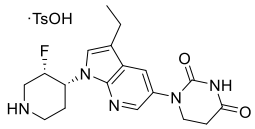


El Intermedio 330a (1,75 g, 4,10 mmol) se añadió a una suspensión de dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,41 g, 12,3 mmol), EPhos (0,22 g, 0,41 mmol), EPhos Pd G4 (0,38 g, 0,41 mmol) y Cs_2CO_3 (2,67 g, 8,21 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,41 g, 21 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,16 – 1,20 (1H, m), 1,24 – 1,29 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,75 – 1,84 (1H, m), 2,28 – 2,40 (1H, m), 2,66 – 2,74 (2H, m), 2,74 – 2,81 (2H, m), 3,80 – 3,85 (2H, m), 4,01 – 4,06 (1H, m), 4,10 – 4,43 (2H, m), 4,89 (1H, d), 5,05 – 5,19 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460,1.

Intermedio 330c:

1-(3-etil-1-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

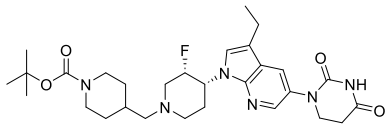
1029



El Intermedio 330b (0,40 g, 0,87 mmol) se añadió al ácido *p*-toluenosulfónico (225 mg, 1,31 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con MTBE (15 ml). La mezcla se filtró. La torta de filtración se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (0,36 g, 67 %) como un sólido blanco y sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,23–1,31 (3H, m), 2,02–2,13 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,53–2,64 (1H, m), 2,67–2,81 (4H, m), 3,29 – 3,50 (2H, m), 3,54 – 3,73 (2H, m), 3,79 – 3,86 (2H, m), 5,11–5,37 (2H, m), 7,08–7,14 (2H, m), 7,35–7,38 (1H, m), 7,45–7,5 (2H, m), 8,01 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,78 (1H, s), 9,11 (1H, s), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 360,1.

Intermedio 330d:

4-(((3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

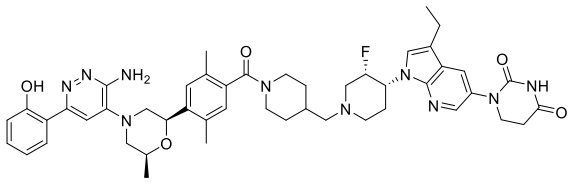


El Intermedio 330c (300 mg, 0,56 mmol) se añadió a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (241 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a t.a., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (478 mg, 2-26 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 10 ml) y salmuera (2

x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_4) dio el compuesto del título (201 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 – 1,02 (2H, m), 1,25 – 1,28 (3H, m), 1,37 – 1,39 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,67 – 1,74 (3H, m), 1,75 – 1,82 (1H, m), 2,19 – 2,35 (4H, m), 2,39 – 2,50 (1H, m), 2,68 – 2,74 (3H, m), 2,75 – 2,78 (2H, m), 3,02 (1H, d), 3,12 – 3,28 (1H, m), 3,80 – 3,84 (2H, m), 3,90 – 3,98 (2H, m), 4,77 – 4,97 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 557,5.

EJEMPLO 330:

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 330d (40 mg, 0,07 mmol) se añadió a DCM–TFA (1:1, 4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se añadió DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. En un vial separado, se añadió el Intermedio 274e (22 mg, 0,05 mmol) a una solución de DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) y HATU (19 mg, 0,05 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. La solución del primer vial se añadió a la segunda solución. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con 0,3 % de NH_4OH ac. (3 x 20 ml), Na_2CO_3

ac. sat. (3 x 20 ml), y salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 43 a 58 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,5 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,06 – 1,10 (2H, s), 1,23 – 1,29 (6H, m), 1,62 – 1,67 (1H, m), 1,74 – 1,91 (3H, m), 2,18 – 2,23 (4H, m), 2,28 – 2,34 (6H, m), 2,41 – 2,48 (2H, m), 2,53 – 2,56 (1H, m), 2,67 – 2,81 (6H, m), 2,94 – 3,09 (2H, m), 3,19 – 3,22 (1H, m), 3,49 – 3,53 (2H, m), 3,78 – 3,85 (2H, m), 4,10 – 4,18 (1H, m), 4,51 – 4,56 (1H, m), 4,79 – 5,02 (3H, m), 6,43 (2H, s), 6,84 – 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,21 – 7,27 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,53 – 7,60 (1H, m), 7,94 – 7,98 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,16 – 14,29 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,8.

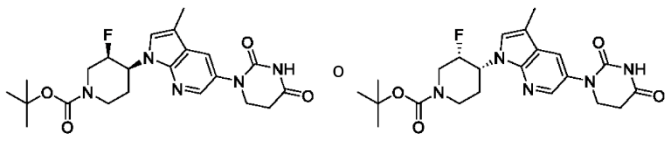
EJEMPLO 331

Intermedio 331a:

(3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



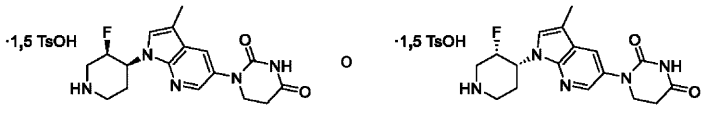
Preparado usando el mismo método que se describe para el Intermedio 235b, aislando el compuesto que se eluyó primero de la columna (420 mg, 26 %, >99 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,46 (9H, s), 1,87 – 1,90 (1H, m), 2,06 – 2,18 (1H, m), 2,24 – 2,31 (3H, m), 2,67 – 2,81 (2H, m), 3,03 (2H, s), 3,78 – 3,86 (2H, m), 4,03 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,89 – 5,12 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,18 (1H, d), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 446,1.

Intermedio 331b:

1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



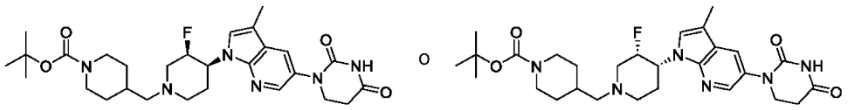
Ácido *p*-toluenosulfónico (139 mg, 0,81 mmol) se añadió al Intermedio 331a (180 mg, 0,40 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se vertió en MTBE (20 ml). La mezcla se filtró. La torta de filtración se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (210 mg, 75 %) como un sólido blanco y 1,5 de sal de TsOH. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 346,1.

Intermedio 331c:

4-(((3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

4-(((3*S*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 331b (200 mg, 0,58 mmol) se añadió a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,58 mmol) en DCE (1 ml) y NMP (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a t.a., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (491 mg, 2,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (180 mg, 57 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, d), 1,63–1,74 (3H, m), 1,75 – 1,81 (1H, m), 2,21 – 2,26 (6H, m), 2,29–2,37 (1H, m), 2,39–2,48 (2H, m), 2,66 – 2,69(2H, m), 2,74–2,82 (3H, m), 3,00 – 3,04 (1H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,79–3,84 (2H, m), 3,88–3,99 (2H, m), 4,77–4,96 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,91–7,95 (1H, m), 8,17–8,23 (1H, m), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 543,3.

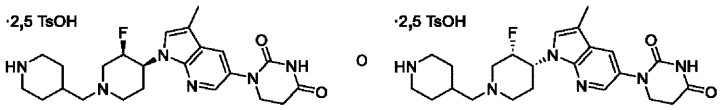
Intermedio 331d:

1034

1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 331b usando el Intermedio 331c (170 mg, 0,31 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (108 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título (130 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido y 2,5 de sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,36 – 1,48 (2H, m), 1,85 – 2 (2H, m), 2,15 (2H, d), 2,29 (3H, s), 2,69 – 2,74 (1H, m), 2,75 – 2,8 (2H, m), 2,86 – 2,98 (3H, m), 3,13 (2H, s), 3,32 (2H, d), 3,64 – 3,73 (2H, m), 3,81 – 3,86 (2H, m), 3,98 (1H, d), 5,13 – 5,4 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,98 (1H, d), 8,25 (1H, d), 10,42 (1H, s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 443,1.

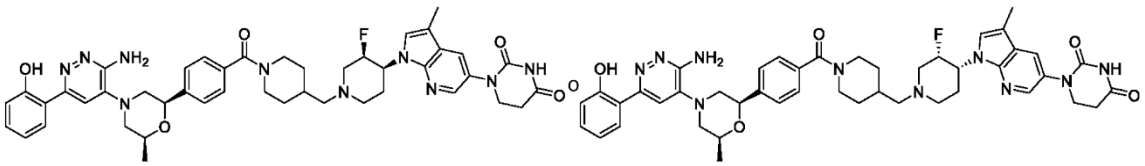
EJEMPLO 331:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1035

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20,3 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 331d (38,3 mg, 0,05 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con 2 % de NH_4OH ac. (3 x 5 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; tasa de flujo: 60 ml/min; gradiente de elución: 38 % a 54 % de MeCN en [agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH]) dio el compuesto del título (33,3 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 – 1,12 (2H, m), 1,27 (3H, d), 1,67 – 1,70 (1H, m), 1,75 – 1,91 (3H, m), 2,21 – 2,30 (5H, m), 2,33 – 2,39 (2H, m), 2,53 – 2,58 (2H, m), 2,63–2,65 (1H, m), 2,77 (2H, t), 3,01 – 3,06 (2H, m), 3,20 – 3,25 (2H, m), 3,35 – 3,38 (1H, m), 3,48 – 3,52 (1H, m), 3,56 – 3,60 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,11 – 4,14 (1H, m), 4,47 –4,49 (1H, m), 4,78–5,01 (3H, m), 6,49 (2H, s), 6,82–6,92 (2H, m), 7,21–7,27 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,44 (1H, s), 7,48–7,62 (3H, m), 7,93 (1H, d), 7,94–7,98 (1H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 332

Intermedio 332a:

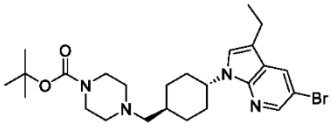
1036

4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

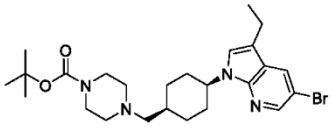
y

Intermedio 332b:

4-(((1*s*,4*s*)-4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Intermedio 332a



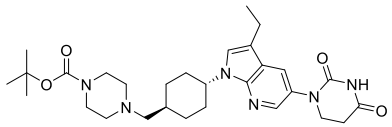
Intermedio 332b

Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a a partir del Intermedio 258b (12,7 g, 42,7 mmol) y 5-bromo-3-etil-1*H-pirrolo* [2,3-*b*]piridina (6,00 g, 26,7 mmol), agitando a 100 °C durante 30 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) y SFC preparativa (columna: CHIRAL ART amilosa-SA, 3*25 cm, 5 µm; isocrático 15 % de [MeOH con 0,1 % de 7 M de NH_3 en MeOH] en $scCO_2$; velocidad de flujo: 100 ml/min; contrapresión: 100 bar) dio el Intermedio 332a (0,88 g, 7 %) y el Intermedio 332b (2,60 g, 19 %) como sólidos amarillos pálidos. Intermedio 332a: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 – 1,35 (4H, m), 1,49 (9H, s), 1,58 – 1,86 (4H, m), 1,97 – 2,17 (4H, m), 2,21 – 2,25 (2H, m), 2,38 – 2,45 (4H, m), 2,66 – 2,79 (2H, m), 3,41 – 3,49 (4H, m), 4,61 – 4,75(1H, m), 7,08 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 505,1. Intermedio 332b: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 – 1,27 (2H, m), 1,29 – 1,35 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,59 – 1,66 (2H, m), 1,71 – 1,81 (2H, m), 1,82 – 1,88 (1H, m), 1,98 – 2,05 (2H, m), 2,08 – 2,16 (2H, m),

2,19 – .25 (2H, m), 2,39 – 2,46 (2H, m), 2,70 – 2,76 (2H, m), 3,41 – 3,47 (4H, m), 4,65 – 4,71 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 505,2.

Intermedio 332c:

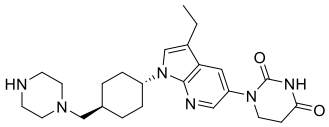
4-(((1*r*,4*r*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



GPhos Pd G6 TES (0,23 g, 0,25 mmol) se añadió a una mezcla de GPhos (0,13 g, 0,25 mmol), Intermedio 332a (1,25 g, 2,47 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,13 g, 9,89 mmol) y Cs_2CO_3 (2,42 g, 7,42 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,81 g, 60 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 – 1,12 (2H, m), 1,26 (3H, t), 1,32 – 1,39 (2H, m), 1,40 (9H, s) 1,52 – 1,72 (3H, m), 1,81 – 1,97 (2H, m), 2,15 – 2,18 (2H, m), 2,23 – 2,33 (4H, m), 2,65 – 2,74 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,28– 1.3.33 (4H, m) 3,81 (2H, t), 4,57 – 4,61 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 539,2.

Intermedio 332d:

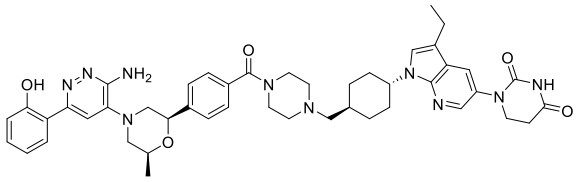
1-(3-etil-1-((1*r*,4*r*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Ácido *p*-toluenosulfónico (388 mg, 2,26 mmol) se añadió al Intermedio 332c (810 mg, 1,50 mmol) en MeCN (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se basificó con DIPEA (1 ml). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (430 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,02 – 1,17 (2H, m), 1,21 – 1,30 (3H, m), 1,60– 1,64 (1H, m), 1,78 – 1,97 (6H, m), 2,09 – 2,14 (2H, m), 2,22 – 2,27 (4H, m), 2,61 – 2,72 (6H, m), 2,72 – 2,79 (2H, m), 3,72 – 3,85 (2H, m), 4,54 – 4,66 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,40 (1H, s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 439,3.

EJEMPLO 332:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



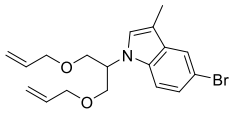
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20,3 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 332d (38,3 mg, 0,05 mmol). Al finalizar la reacción, la

mezcla se diluyó con DCM—IPA (3:1, 25 ml). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna OBD XSelect CSH Prep C18, 19*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 49 a 61 % de MeCN en [agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH]; velocidad de flujo: 25 ml/min) dio el compuesto del título (16,6 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,07 – 1,20 (2H, m), 1,20 – 1,32 (6H, m), 1,59 – 1,71 (1H, m), 1,80 – 2,01 (6H, m), 2,17 – 2,20 (2H, m), 2,34 – 2,41 (4H, m), 2,54 – 2,57 (1H, m), 2,63 – 2,73 (3H, m), 2,76 (2H, t), 3,40 – 3,45 (2H, m), 3,49 – 3,53 (1H, m), 3,55 – 3,72 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,06 – 4,19 (1H, m), 4,56 – 4,68 (1H, m), 4,89 – 5,00 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,83 – 6,94 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,36 – 7,48 (3H, m), 7,50 – 7,61 (3H, m), 7,91 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 827,4.

EJEMPLO 333

Intermedio 333a:

1-(1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-il)-5-bromo-3-metil-1*H*-indol

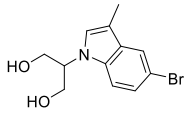


Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a usando 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (15,0 g, 71,4 mmol) y 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (18,5 g, 107,1 mmol), agitando a 100 °C durante 16 horas. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de DCM en éter de petróleo) dio el compuesto del título (18,0 g, 69 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,22 (3H, d), 3,73 – 3,79 (4H, m), 3,88 – 3,93 (4H, m), 4,79

(1H, p), 5,08 – 5,12 (2H, m), 5,13 – 5,18 (2H, m), 5,73 – 5,84 (2H, m), 7,19 – 7,22 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,65 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 363,9.

Intermedio 333b:

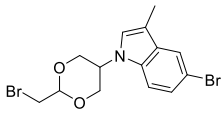
2-(5-bromo-3-metil-1*H*-indol-1-il)propano-1,3-diol



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,86 g, 2,47 mmol) al Intermedio 333a (18,0 g, 49,4 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (15,4 g, 98,8 mmol) en MeOH (50 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (9,40 g, 66 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (3H, d), 3,69 – 3,83 (4H, m), 4,37 – 4,45 (1H, m), 4,88 (2H, t), 7,19 – 7,23 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,65 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 283,9.

Intermedio 333c:

5-bromo-1-((2*r*,5*r*)-2-(bromometil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol

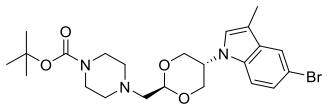


PPTS (1,95 g, 7,74 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 333b (11,0 g, 38,7 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (7,85 g, 46,5 mmol) en tolueno (60 ml). La

mezcla resultante se agitó a 115 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 250 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (6,50 g, 43 %) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,22 – 2,29 (3H, m), 3,55 – 3,63 (2H, m), 4,09 – 4,25 (3H, m), 4,33 – 4,53 (2H, m), 4,98 – 5,07 (1H, m), 7,22 – 7,26 (1H, m), 7,34 – 7,42 (1H, m), 7,59 – 7,68 (1H, m), 7,69 – 7,80 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 387,8.

Intermedio 333d:

4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-bromo-3-metil-1*H*-indol-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

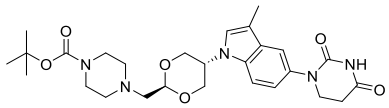


KI (11,1 g, 67,1 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 333c (8,70 g, 22,4 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,33 g, 44,7 mmol) y DIPEA (9,76 ml, 55,9 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) y SFC preparativa (columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 µm; isocrático de 50 % de MeOH en $scCO_2$; velocidad de flujo: 100 ml/min) dio el compuesto del título (2,60 g, 23 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,41 – 4,49 (4H, m), 2,49 – 2,54 (2H, m), 3,26 – 3,33

(4H, m), 4,01 – 4,10 (2H, m), 4,11 – 4,18 (2H, m), 4,65 – 4,75 (1H, m), 4,92 (1H, t), 7,20 – 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,65 – 7,69 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 494,1.

Intermedio 333e:

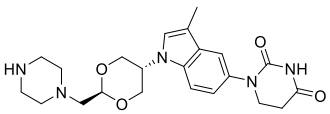
4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-indol-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



GPhos (0,27 g, 0,51 mmol) se añadió al Intermedio 333d (2,50 g, 5,06 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,46 g, 30,3 mmol), GPhos Pd G6 (0,48 g, 0,51 mmol) y Cs_2CO_3 (4,12 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La trituración con EtOAc:éter de petróleo (1:1, 2 x 150 ml) dio el compuesto del título (2,10 g, 79 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,41 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,42 – 2,48 (4H, m), 2,52 – 5,58 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,28 – 3,34 (4H, m), 3,77 (2H, t), 4,04 – 4,12 (2H, m), 4,12 – 4,19 (2H, m), 4,65 – 4,75 (1H, m), 4,93 (1H, t), 7,06 – 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,61 (1H, d), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 528,3.

Intermedio 333f:

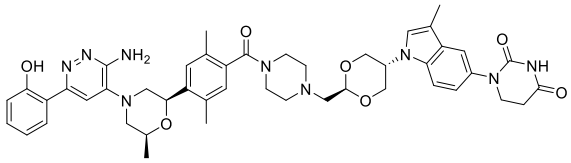
1-(3-metil-1-((2*r*,5*r*)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Ácido *p*-toluenosulfónico (0,49 g, 2,84 mmol) se añadió al Intermedio 333e (1,00 g, 1,90 mmol) en MeCN (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (5 ml) y DIPEA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,46 g, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,23 (3H, s), 2,36 – 2,45 (4H, m), 2,47 – 2,53 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,74 (2H, t), 3,19 – 3,30 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,07 (2H, t), 4,11 – 4,18 (2H, m), 4,66 – 4,74 (1H, m), 4,88 – 4,93 (1H, m), 7,06 – 7,11 (1H, m), 7,30 – 7,33 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,61 (1H, d), 10,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 428,5.

EJEMPLO 333:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (50 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 333f (45 mg, 0,12 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM–IPA (5:1, 50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 25 ml), 2 % de NH_4OH ac. (2 x 25 ml), y agua (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró

a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 41 a 61 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,5 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 2,22 (6H, d), 2,34 (3H, s), 2,42 – 2,46 (2H, m), 2,55 – 2,63 (4H, m), 2,73 (3H, t), 2,91 – 2,96 (1H, m), 3,16 (2H, t), 3,52 (2H, d), 3,62 – 3,68 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,06 – 4,19 (5H, m), 4,67 – 4,74 (1H, m), 4,91 – 4,95 (1H, m), 4,97 – 5,01 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,84 – 6,90 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,07 – 7,11 (1H, m), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,95 – 8,00 (1H, m), 10,29 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,4.

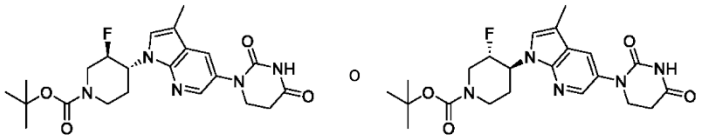
EJEMPLO 334

Intermedio 334a:

(3*R*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado usando el mismo método que se describe para el Intermedio 235b, aislando el compuesto que se eluyó tercero de la columna (200 mg, 12 %, >99 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,44 (9H, s), 1,76 – 1,79 (1H, m), 2,26 (3H, d),

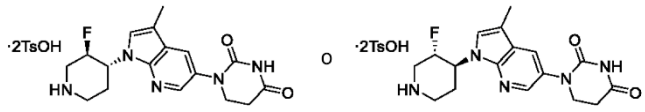
2,28 – 2,42 (1H, m), 2,73 – 2,81 (2H, m), 3,10 – 3,13 (2H, m), 3,78 – 3,86 (2H, m), 4,22 – 4,26 (2H, m), 4,88 – 4,90 (1H, m), 5,04 – 5,16 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,2.

Intermedio 334b:

1-(1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 331b usando el Intermedio 334a (200 mg, 0,45 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (155 mg, 0,90 mmol) para dar el compuesto del título (250 mg, 81 %) como un sólido amarillo y 2 de sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,12–2,21 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,30 (6 H, s), 2,41–2,48 (1H, m), 2,74–2,82 (2H, m), 3,19–3,33 (2H, m), 3,44 (1H, d), 3,71–3,87 (3H, m), 5,1–5,19 (1H, m), 5,29–5,48 (1H, m), 7,14 (4H, d), 7,39 (1H, s), 7,52 (4H, d), 7,96 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,91 (1H, brs), 9,92 (1H, brs),10,42 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 346,1.

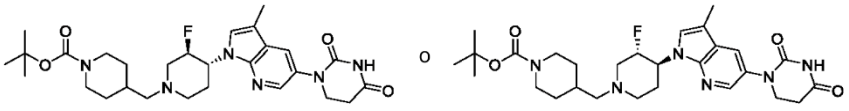
Intermedio 334c:

4-(((3*R*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

1046

o

4-(((3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



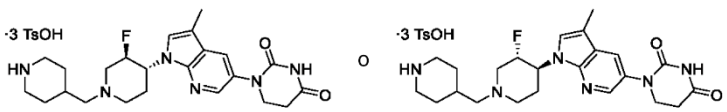
Preparado de una manera análoga al Intermedio 331c usando el Intermedio 334b (240 mg, 0,69 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (190 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (9H, s), 1,62–1,77 (3H, m), 1,87 – 1,89 (1H, m), 2,00 – 2,17 (4H, m), 2,21 – 2,31 (6H, m), 2,59 – 2,81 (5H, m), 2,88 – 2,91 (1H, m), 3,75 – 3,84 (2H, m), 3,90 – 3,94 (2H, m), 4,68 – 4,70 (1H, m), 4,94–5,22 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 543,3.

Intermedio 334d:

1-(1-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



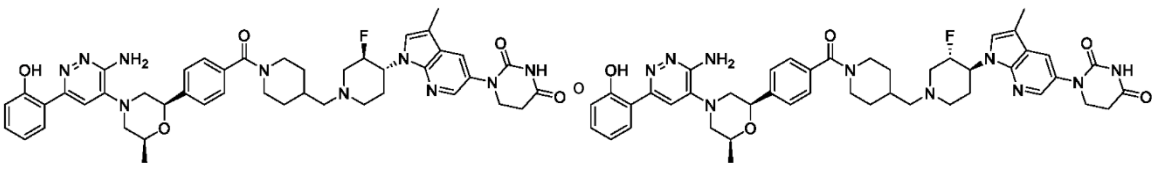
Preparado de una manera análoga al Intermedio 331b usando el Intermedio 334c (180 mg, 0,33 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (171 mg, 1,00 mmol) para dar el compuesto del título (230 mg, 72 %) como un sólido blanco y 3 de sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,32–1,46 (2H, m), 1,89–2,03 (2H, m), 2,19 – 2,21 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,30 (9 H, s), 2,57 – 2,69 (1H, m), 2,74–2,80 (2H, m), 2,89 – 2,91 (2H, m), 3,16 – 3,19 (2H, m), 3,29 – 3,33 (3H, m), 3,36 – 3,40 (1H, m), 3,71 – 3,73 (1H, m), 3,79–3,86 (2H, m), 4,04 – 4,07 (1H, m), 5,10 – 5,14 (1H, m), 5,41–5,62 (1H, m), 7,14 (6H, d), 7,36 (1H, s), 7,52 (6H, d), 7,97 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,26 (1H, brs), 8,53 (1H, brs), 10,42 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 443,2.

EJEMPLO 334:

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (28 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 334d (50 mg, 0,11 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con 2 % de NH_4OH ac. (3 x 5 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 49 a 65 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,11 – 1,14 (2H, d), 1,26 (3H, d), 1,66 – 1,69 (1H, m), 1,86 – 1,90 (3H, m), 2,14 – 2,18 (3H, m), 2,25 (3H, d), 2,30 – 2,34 (2H, m), 2,53 – 2,55 (1H, m), 2,66 – 2,68 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,97 – 3,01 (3H, m), 3,44–3,66 (4H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 – 4,12 (1H, m), 4,46 – 4,49 (1H, m), 4,70 – 4,73 (1H, m), 4,89 – 5,21 (2H, m), 6,48 (2H, d), 6,82–6,93 (2H, m), 7,18–7,27 (1H, m), 7,34–7,45 (2H, m), 7,46 – 7,65 (4H, m), 7,79 – 8,02 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 831,4.

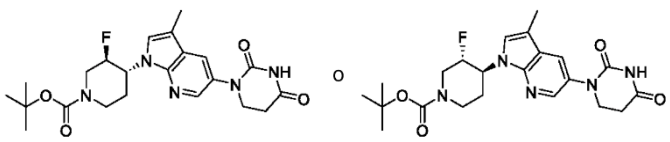
EJEMPLO 335

Intermedio 335a:

(3*R*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



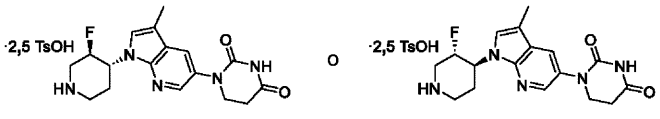
Preparado usando el mismo método que se describe para el Intermedio 235b, aislando el compuesto que se eluyó cuarto de la columna (220 mg, 13 %, 98,7 % ee) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,44 (9H, s), 1,79 (1H, d), 2,22 – 2,30 (3H, m), 2,31 – 2,41 (1H, m), 2,71 – 2,84 (2H, m), 2,99 – 3,31 (2H, m), 3,77 – 3,87 (2H, m), 4,10 – 4,44 (2H, m), 4,89 (1H, d), 5,04 – 5,20 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 446,2.

Intermedio 335b:

1-(1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Intermedio 331b usando el Intermedio 335a (200 mg, 0,45 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (155 mg, 0,90 mmol) para dar el compuesto del título (260 mg, 84 %) como un sólido amarillo y 2,5 de sal de TsOH. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 346,1.

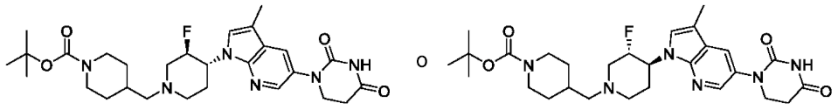
Intermedio 335c:

4-(((3*R*,4*R*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

1050

o

4-(((3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



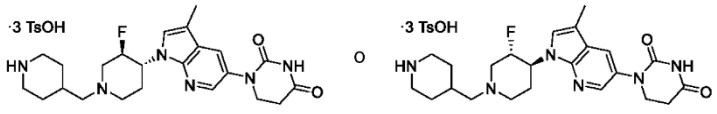
Preparado de una manera análoga al Intermedio 331c usando el Intermedio 335b (154 mg, 0,72 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (160 mg, 41 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 –0,97 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,67 – 1,70 (3H, m), 1,86 – 1,89 (1H, m), 2,05 – 2,08 (1H, m), 2,11 – 2,18 (3H, m), 2,24 (3H, d), 2,25 – 2,27 (1H, m), 2,26 – 2,29 (1H, m), 2,59–2,81 (4H, m), 2,88 – 2,91 (1H, m), 3,72–3,83 (2H, m), 3,91 – 3,93 (2H, m), 4,68 – 4,71 (1H, m), 4,94–5,23 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 543,3.

Intermedio 335d:

1-(1-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



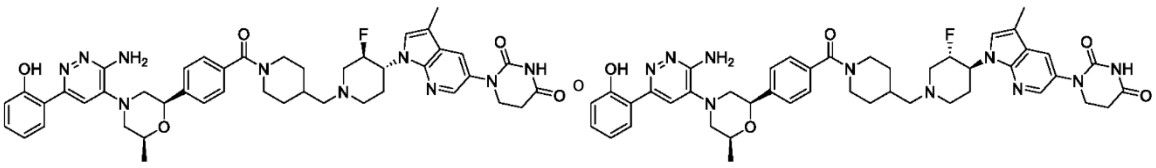
Preparado de una manera análoga al Intermedio 331b usando el Intermedio 335c (150 mg, 0,28 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (143 mg, 0,83 mmol) para dar el compuesto del título (200 mg, 75 %) como un sólido blanco y 3 de sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,2.

EJEMPLO 335:

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



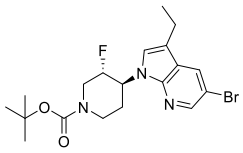
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (28 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 335d (50 mg, 0,11 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con 2 % de NH_4OH ac. (3 x 5 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm;

gradiente de elución: 35 a 51 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,0 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 – 1,13 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,68 – 1,71 (1H, m), 1,85 – 1,88 (3H, m), 2,17 (3H, s), 2,22 – 2,28 (3H, m), 2,31 – 2,35 (2H, m), 2,54 – 2,57 (1H, m), 2,64 – 2,70 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,97 – 3,01 (3H, m), 3,48 – 3,53 (2H, m), 3,56 – 3,59 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,09 – 4,12 (1H, m), 4,47 – 4,50 (1H, m), 4,70 – 4,73 (1H, m), 4,92 – 4,96 (1H, m), 4,99–5,21 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,81–6,97 (2H, m), 7,15–7,28 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,48–7,64 (4H, m), 7,85–8,03 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,21 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 336

Intermedio 336a:

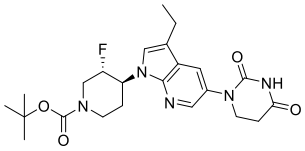
(3*S*,4*S*)-4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 330a usando 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,00 g, 4,44 mmol) y (3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,07 g, 4,89 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,69 g, 36 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t), 1,45 (9H, s), 1,86 – 1,96 (1H, m), 2,04 – 2,17 (1H, m), 2,63 – 2,74 (2H, m), 2,98 – 3,02 (2H, m), 4,01 – 4,05 (1H, m), 4,36 – 4,39 (1H, m), 4,85 – 5,13 (2H, m), 7,70 (1H, s), 8,16 – 8,32 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 426,0.

Intermedio 336b:

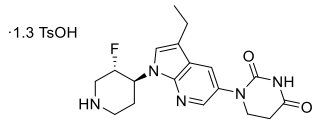
(3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 330b usando el Intermedio 336a (450 mg, 1,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (240 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t), 1,46 (9H, s), 1,89 – 1,95 (1H, m), 2,11 – 2,18 (1H, m), 2,66 – 2,74 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,96 – 3,01 (2H, m), 3,82 (2H, t), 3,97 – 4,07 (1H, m), 4,36 – 4,38 (1H, m), 4,92 – 5,14 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 460,2.

Intermedio 336c:

1-(3-etil-1-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

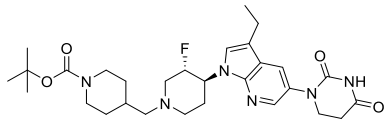


Ácido *p*-toluenosulfónico (108 mg, 0,63 mmol) se añadió al Intermedio 336b (240 mg, 0,52 mmol) en MeCN (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16

horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (270 mg, 89 %) como un sólido amarillo y 1,3 de sal de TsOH que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 360,2.

Intermedio 336d:

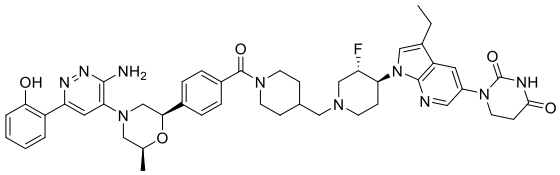
4-(((3*S*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 331c usando el Intermedio 336a (390 mg, 0,67 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (240 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,91 – 1,02 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,40 (9H, s), 1,67 – 1,76 (3H, m), 1,87 – 1,93 (1H, m), 2,11 – 2,21 (3H, m), 2,25 – 2,32 (2H, m), 2,67 – 2,72 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,88 – 2,91 (1H, m), 3,30 – 3,33 (2H, m), 3,82 (2H, t), 3,89 – 3,94 (2H, m), 4,68 – 4,77 (1H, m), 5,04 – 5,20 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 557,3.

EJEMPLO 336:

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



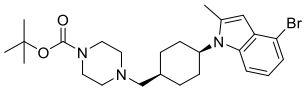
Se añadió el intermedio 336d (120 mg, 0,2 mmol) a una mezcla de DCM (2 ml) y TFA (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF (1 ml) y DIPEA (0,11 ml, 0,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. En un matraz aparte, se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,65 mmol) a una solución del Intermedio 65e (70 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Las dos mezclas se combinaron y se agitaron a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM–IPA (3:1, 50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna Xselect CSH Prep fluoro-fenil OBD, 30*150 mm, 5 µm, gradiente de elución: 17 a 26 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (30,0 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 – 1,13 (2H, m), 1,22 – 1,31 (6H, m), 1,35 – 1,42 (1H, m), 1,71 – 1,75 (1H, m), 1,87 – 1,90 (3H, m), 2,18 (3H, d), 2,33 – 2,37 (2H, m), 2,54 – 2,59 (1H, m), 2,66 – 2,73 (3H, m), 2,73 – 2,79 (3H, m), 2,91 – 2,94 (1H, m), 3,04 – 3,08 (1H, m), 3,34 – 3,39 (1H, m), 3,48 – 3,52 (1H, m), 3,57 – 3,59 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,11 – 4,14 (1H, m), 4,47 – 4,50 (1H, m), 4,72 – 4,75 (1H, m), 4,93 – 4,98 (1H, m), 5,04 – 5,21 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,85 – 6,91 (2H, m), 7,21 – 7,27 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,92 – 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,4.

EJEMPLO 337

Intermedio 337a:

1056

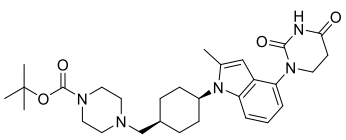
4-(((1*s*,4*s*)-4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a a partir del Intermedio 258b (2,00 g, 6,70 mmol) y 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,08 g, 5,16 mmol) en *m*-xilenos (20 ml), agitando a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) y SFC preparativa (columna: CHIRAL ART amilosa-SA, 3*25 cm, 5 µm; isocrático de 25 % de MeOH en $scCO_2$; velocidad de flujo: 100 ml/min; contrapresión: 100 bar) dio el compuesto del título (0,20 g, 7 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,56 – 1,63 (2H, m), 1,64 – 1,72 (2H, m), 1,80 – 1,86 (2H, m), 1,97 – 2,06 (1H, m), 2,14 – 2,26 (2H, m), 2,37 – 2,40 (4H, m), 2,44 – 2,47 (5H, m), 3,29 – 3,35 (4H, m), 4,23 – 4,27 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,50 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 490,3.

Intermedio 337b:

4-(((1*s*,4*s*)-4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



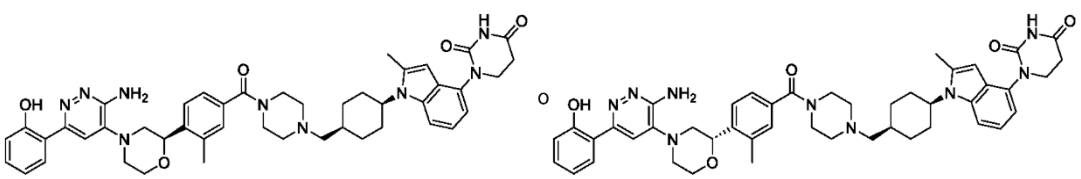
Cs_2CO_3 (399 mg, 1,22 mmol) se añadió a una mezcla de GPhos Pd G6 (39 mg, 0,04 mmol), GPhos (22 mg, 0,04 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (116 mg, 1,02 mmol) e Intermedio 337a (200 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (100 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 – 1,14 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,73 – 1,83 (3H, m), 1,88 – 1,96 (2H, m), 2,11 – 2,17 (2H, m), 2,19 – 2,36 (6H, m), 2,41 (3H, s), 2,72 (2H, t),3,27 – 3,35 (4H, m) 3,72 (2H, t), 4,19 – 4,27 (1H, m), 6,12 (1H, s), 6,86 (1H, d), 7,00 (1H, t), 7,55 (1H, d), 10,29 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 524,3.

EJEMPLO 337:

1-(1-((1*R*,4*s*)-4-((4-(4-((*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*s*)-4-((4-(4-((*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

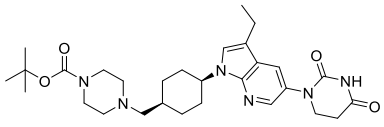


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 330 usando el Intermedio 80e (22 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 337b (40 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; gradiente de elución: 13 a 28 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,0 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 – 1,13 (2H, m), 1,28 – 1,31 (1H, m), 1,77 – 1,85 (3H, m), 1,95 (2H, dd), 2,18 – 2,22 (2H, m), 2,27 – 2,31 (2H, d), 2,40 – 2,44 (9H, m), 2,74 (2H, t), 2,81 – 2,91 (2H, m), 3,40 – 3,43 (1H, m), 3,50 – 3,57 (3H, m), 3,59 – 3,68 (2H, m), 3,74 (2H, t), 4,07 – 4,10 (2H, d), 4,21 – 4,25 (1H, m), 4,97 (1H, dd), 6,14 (1H, s), 6,46 (2H, s), 6,81 – 6,93 (3H, m), 7,02 (1H, t), 7,20 – 7,30 (3H, m), 7,51 – 7,63 (3H, m), 7,96 (1H, dd), 10,31 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,4.

EJEMPLO 338

Intermedio 338a:

4-(((1*s*,4*s*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

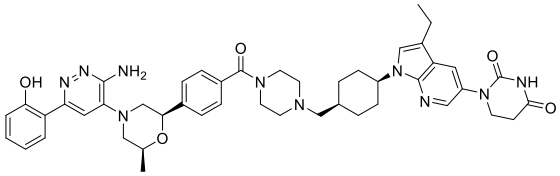


GPhos Pd G6 (0,49 g, 0,51 mmol) se añadió a una mezcla de Cs_2CO_3 (3,35 g, 10,3 mmol), GPhos (0,28 g, 0,51 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,47 g, 12,9 mmol) e Intermedio 332b (2,60 g, 5,14 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación

mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 70 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (1,40 g, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,27 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,60 – 1,70 (4H, m), 1,74 – 1,80 (2H, m), 2,29 – 2,41 (4H, m), 2,41 – 2,47 (2H, m), 2,70 (2H, q), 2,76 (2H, t), 3,27 – 3,38 (7H, m), 3,81 (2H, t), 4,62 – 4,67 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 539,3.

EJEMPLO 338:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

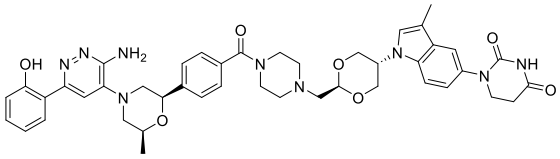


El Intermedio 338a (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se añadió DIPEA (9,7 µl, 0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos. En un vial separado, se agitó una mezcla del Intermedio 65e (23 mg, 0,06 mmol), DIPEA (9,7 µl, 0,06 mmol) y HATU (21 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) a 40 °C durante 30 minutos. Las dos soluciones se combinaron y se agitaron a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con 2 % de NH_4OH ac. (3 x 5 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 um; gradiente de elución: 12 a 34 % de MeCN en [agua con 0,1 % de FA]; velocidad de flujo: 60 ml/min) dio el

compuesto del título (25,0 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 – 1,25 (2H, m), 1,26 – 1,28 (3H, m), 1,29 – 1,32 (1H, m), 1,66 – 1,73 (4H, m), 1,75 – 1,79 (2H, m), 1,91 – 2,02 (3H, m), 2,37 – 2,43 (2H, m), 2,45 – 2,52 (3H, n), 2,53 – 2,59 (1H, m), 2,68 – 2,73 (3H, m), 2,76 (2H, t), 3,23 – 3,45 (4H, m), 3,48 – 3,54 (1H, m), 3,58 (1H, dd), 3,63 – 3,67 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,06 – 4,19 (1H, m), 4,62 – 4,68 (1H, m), 4,93 – 4,97 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,84 – 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, ddd), 7,40 – 7,45 (2H, m), 7,52 – 7,55 (2H, m), 7,56 – 7,59 (2H, m), 7,90 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 827,4.

EJEMPLO 339:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



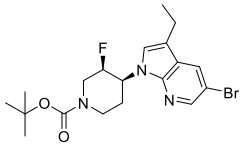
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (48 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 333f (50 mg, 0,12 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM–IPA (5:1, 50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 25 ml) y agua (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 10 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (57,4 mg, 58 %) como un sólido rosado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,20 – 1,30 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,44 – 2,49 (1H, m), 2,52 – 2,63 (5H, m), 2,65 – 2,74 (3H, m), 3,33 – 3,38 (2H, m), 3,51

– 3,63 (4H, m), 3,77 (2H, t), 4,09 – 4,20 (5H, m), 4,65 – 4,71 (1H, m), 4,91 – 4,98 (2H, m), 6,49 (2H, s), 6,84 – 6,92 (2H, m), 7,03 – 7,12 (1H, m), 7,20 – 7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,37 – 7,46 (3H, m), 7,48 – 7,58 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,90 – 7,99 (1H, m), 10,28 (1H, s), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 816,4.

EJEMPLO 340

Intermedio 340a:

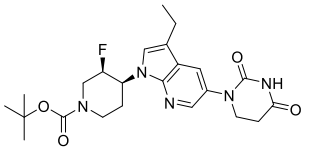
(3*R*,4*S*)-4-(5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 330a usando 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,00 g, 8,89 mmol) y (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,31 g, 15,1 mmol), agitando a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (2,50 g, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,76 – 1,82 (1H, m), 2,27 – 2,38 (1H, m), 2,67 – 2,72 (2H, m), 2,99 – 3,31 (2H, m), 4,15 – 4,37 (2H, m), 4,82 – 4,97 (1H, m), 5,03 – 5,12 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 426,0.

Intermedio 340b:

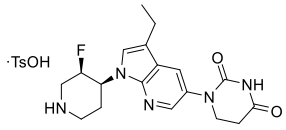
(3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 126b usando el Intermedio 340a (2,50 g, 5,86 mmol), agitando a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 3 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,40 g, 52 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,77 – 1,82 (1H, m), 2,31 – 2,38 (1H, m), 2,68 – 2,73 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,00 – 3,09 (1H, m), 3,13 – 3,23 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,13 – 4,38 (2H, m), 4,83 – 4,99 (1H, m), 5,07 – 5,18 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 460,1.

Intermedio 340c:

1-(3-etil-1-((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

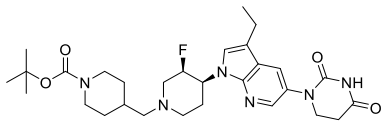


Preparado con un método análogo al Intermedio 330c usando el Intermedio 340b (1,40 g, 3,05 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,89 g, 5,18 mmol), agitando a 80 °C

durante 24 horas, para dar el compuesto del título (1,30 g, 80 %) como un sólido blanco y una sal de ácido tósico. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (3H, t), 2,05 – 2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,57 – 2,65 (1H, m), 2,71 – 2,79 (4H, m), 3,41 – 3,59 (2H, m), 3,62 – 3,74 (2H, m), 3,83 (2H, t), 5,24 – 5,37 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,34 – 7,37 (1H, m), 7,48 (2H, d), 8,01 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,78 (1H, s), 9,13 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 360,1.

Intermedio 340d:

4-(((3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

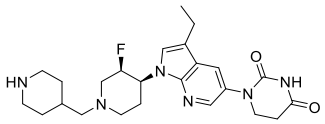


El Intermedio 340c (1,40 g, 3,90 mmol) se añadió a 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,66 g, 7,79 mmol) en DMF (14 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,30 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minuto. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (75 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,799 g, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 – 1,00 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,38 – 1,39 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,67 – 1,74 (3H, m), 1,76 – 1,81 (1H, m), 2,22 – 2,31 (3H, m), 2,39 – 2,48 (2H, m), 2,68 – 2,73 (3H, m), 2,77 (2H, t), 3,00 – 3,04 (1H, d), 3,17 –

3,23 (1H, m), 3,82 (2H, t), 3,91 – 3,97 (2H, m), 4,81 – 4,95 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 557,3.

Intermedio 340e:

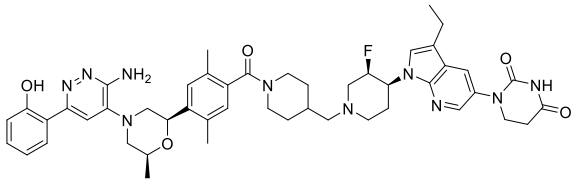
1-(3-etil-1-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (1,65 ml, 21,3 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 340d (792 mg, 1,42 mmol) en DCM (4,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (1 ml). DCM–MeOH (2:1, 45 ml) y 5 M de K_2CO_3 ac. (50 ml) se añadieron. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con 5 M de K_2CO_3 ac. (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (629 mg, 97 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,89 - 1,00 (2H, m), 1,25 (3H, t), 1,50 - 1,67 (3H, m), 1,72 - 1,79 (1H, m), 2,11 - 2,46 (7H, m), 2,69 (2H, q), 2,75 (2H, t), 2,89 (2H, br d), 2,96 - 3,04 (1H, m), 3,12 - 3,20 (1H, m), 3,80 (2H, t), 4,73 - 4,99 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,33 (1H, br s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 457,3.

EJEMPLO 340:

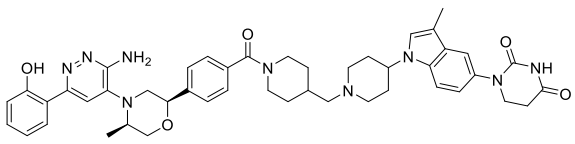
1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 340e (21,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,7 mg, 64 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,86 - 1,15 (2H, m), 1,21 - 1,27 (6H, m), 1,51 - 1,69 (1H, m), 1,71 - 1,92 (3H, m), 2,10 - 2,57 (12H, m), 2,63 - 2,82 (6H, m), 2,90 - 3,07 (2H, m), 3,14 - 3,24 (1H, m), 3,27 - 3,37 (1H, m), 3,52 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,04 - 4,19 (1H, m), 4,44 - 4,60 (1H, m), 4,75 - 4,95 (2H, m), 4,97 (1H, br d), 6,40 (2H, br s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 6,91 - 7,01 (1H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,30 - 7,37 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 7,55 (1H, br s), 7,88 - 8,01 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,19 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 341:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

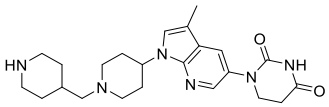


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,3 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 113b (38,3 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,1 mg, 64 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 - 1,17 (5H, m), 1,60 - 1,98 (7H, m), 2,06 - 2,29 (7H, m), 2,66 - 2,89 (3H, m), 2,90 - 3,15 (4H, m), 3,51 (1H, br t), 3,62 (1H, br s), 3,75 (2H, t), 3,83 (1H, br d), 3,90 - 4,00 (1H, m), 4,18 - 4,35 (2H, m), 4,48 (1H, br s), 4,70 (1H, br d), 6,36 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,01 - 7,08 (1H, m), 7,21 (1H, t), 7,29 (1H, s), 7,35 - 7,42 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, br d), 7,93 (1H, br d), 10,23 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 812,3.

EJEMPLO 342

Intermedio 342a:

1-(3-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió TFA (1,29 ml, 16,8 mmol) a una solución del Intermedio 201a (440 mg, 0,84 mmol) en DCM (3,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 35 minutos y se concentró a presión reducida. Agua (10 ml), DCM–IPA (2:1, 30 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (322 mg, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,95 (2H, qd), 1,50 - 1,66 (3H, m), 1,81 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,11 (4H, m), 2,14 (2H, d),

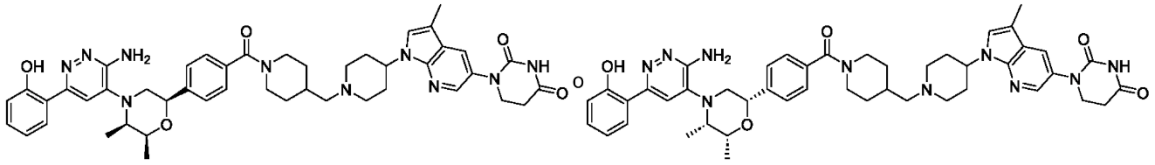
2,23 (3H, s), 2,37 - 2,45 (2H, m), 2,69 (2H, t), 2,85 - 2,92 (2H, m), 2,94 (2H, br d), 3,76 (2H, t), 4,58 (1H, td), 7,46 (1H, s), 7,84 (1H, d), 8,14 (1H, d), 9,53 - 11,21 (1H, m), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,4.

EJEMPLO 342:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



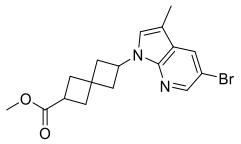
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 342a (18,4 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (34,3 mg, 96 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, d), 1,15 (5H, d), 1,67 (1H, br d), 1,85 (4H, br d), 1,97 - 2,15 (4H, m), 2,23 (5H, s), 2,69 - 2,87 (3H, m), 2,93 - 3,13 (4H, m), 3,41 (1H, br t), 3,61 (1H, br s), 3,74 - 3,85 (3H, m), 4,36 - 4,42 (1H, m), 4,48 (1H, br d), 4,56 - 4,65 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 6,35 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,15 -

7,27 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,4.

EJEMPLO 343

Intermedio 343a:

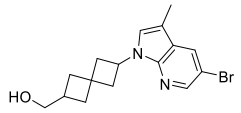
6-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,50 g, 7,11 mmol) y 6-hidroxiespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,45 g, 8,53 mmol) en tolueno (20 ml) en nitrógeno se añadió 2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (2,79 ml, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,01 g, 78 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,22 - 2,29 (5H, m), 2,31 - 2,38 (1H, m), 2,44 (3H, br dd), 2,52 (1H, br s), 2,58 - 2,67 (1H, m), 3,07 - 3,15 (1H, m), 3,61 (3H, s), 5,04-5,16 (1H, m), 7,58 (1H, s), 8,11 - 8,19 (1H, m), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 363,2.

Intermedio 343b:

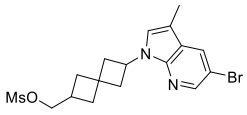
rac-(6-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metanol



Tetrahidroborato de litio, 2 M en THF (6,19 ml, 12,39 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada del Intermedio 343a (1,80 g, 4,96 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó con EtOAc (50 ml) y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (10 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,40 g, 84 %) como un aceite. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,27 - 1,33 (1H, m), 1,90 (1H, dd), 1,98 (1H, dd), 2,16 (1H, br s), 2,29 (3H, s), 2,32 - 2,45 (3H, m), 2,49 (2H, br d), 2,67 - 2,77(1H, m), 3,64 (2H, br s), 5,16 - 5,28 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 335,1.

Intermedio 343c:

Metanosulfonato de *rac*-(6-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metilo

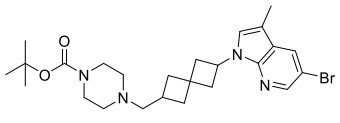


Anhídrido metanosulfónico (0,68 ml, 3,58 mmol) se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 343b (1,00 g, 2,98 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,58 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,10 g, 89 %) como una goma amarilla, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 413,2.

Intermedio 343d:

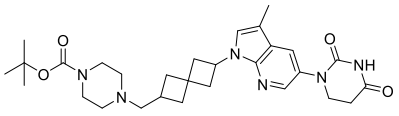
4-((6-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,68 g, 3,63 mmol), Intermedio 343c (1,00 g, 2,42 mmol) y DIPEA (0,85 ml, 4,84 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 90 °C durante 17 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,900 g, 74 %) como una goma amarilla. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,48 (9H, s), 1,79 - 1,93 (2H, m), 2,14 - 2,21 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,33 - 2,44 (9H, m), 2,46 - 2,56 (2H, m), 2,68 - 2,77 (1H,m), 3,41 - 3,47 (4H, m), 5,13 - 5,26 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 503,2.

Intermedio 343e:

4-((6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



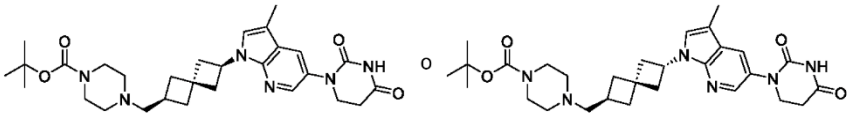
Preparado de una manera análoga al Intermedio 237g usando el Intermedio 343d (900 mg, 1,79 mmol). La trituración con éter dietílico (50 ml) dio el compuesto del título (760 mg, 79 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,75 (1H, dd), 1,83 (1H, dd), 2,13 (1H, br t), 2,25 - 2,29 (7H, m), 2,34 - 2,36 (2H, m), 2,40 - 2,43 (2H,m), 2,44 - 2,46 (2H, m), 2,56 - 2,62 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,18 - 3,22 (2H, m), 3,29 (3H, br s), 3,80 (2H, t), 5,10 (1H, quin), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 537,5.

Intermedio 343f:

4-(((2*S*,4*s*,6*S*)-6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

4-(((2*R*,4*r*,6*R*)-6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 343e (1,05 g, 4,79 mmol) se disolvió en MeOH. La solución resultante se purificó usando las siguientes condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IH 4,6x150 mm; fase móvil: 25 % de MeOH con 0,2 % de NH_4OH en $scCO_2$; tasa de flujo: 100 ml/min para proporcionar el compuesto del título que se eluyó segundo de la columna (145 mg, 20 %, 98 %

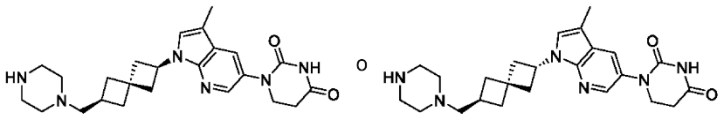
ee) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,71 - 1,77 (1H, m), 1,79 - 1,86 (1H, m), 2,09 - 2,18 (1H, m), 2,26 (7H, s), 2,31 - 2,37 (3H, m), 2,38 -2,44 (3H, m), 2,45 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,61 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,29 (4H, br s), 3,80 (2H, t), 5,04 - 5,15 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 537,6.

Intermedio 343g:

1-(3-metil-1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-(piperazin-1-ilmetil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(3-metil-1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-(piperazin-1-ilmetil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



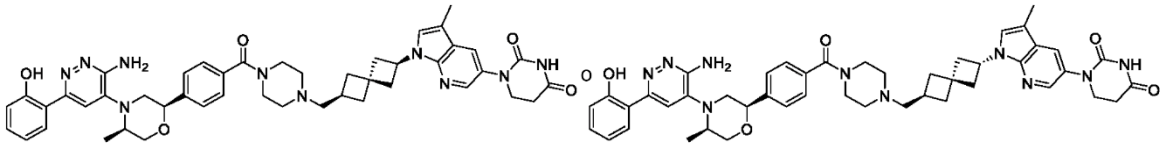
TFA (0,35 ml, 4,47 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermedio 343f (140 mg, 0,26 mmol) en DCM (4 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM/IPA (8:1, 45 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (90 mg, 92 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 437,4.

EJEMPLO 343:

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



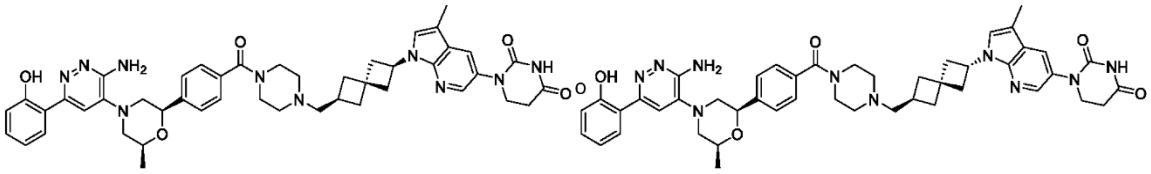
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (15 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 343g (16 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 40 a 80 % de MeCN en agua con 0,2 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (12,0 mg, 39 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,77 (1H, br dd), 1,85 (1H, br dd), 2,11 - 2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,28 - 2,49 (11H, m), 2,52 - 2,53 (1H, m), 2,52 - 2,64 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,10 (1H, br d), 3,35 - 3,40 (1H, m), 3,52 (1H, br t), 3,62 (2H, br s), 3,80 (2H, t), 3,84 (1H, br d), 3,95 (1H, br d), 4,29 (1H, br d), 4,71 (1H, br d), 5,10 (1H, quin), 6,37 (2H, br s), 6,83 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,17 (1H, d),10,42 (1H, br s), 14,1 (1H, br. s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 825,5.

EJEMPLO 344:

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



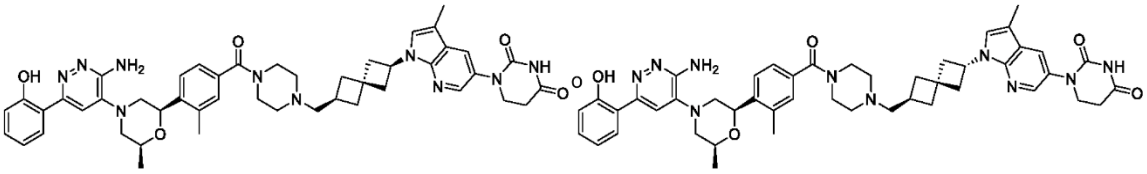
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (15 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 343g (16 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 40 a 80 % de MeCN en agua con 0,2 % de NH_4OH) dio el compuesto del título como un sólido blanco (12,0 mg, 39 %) después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (3H, d), 1,76 (1H, br dd), 1,80 - 1,90 (1H, m), 2,10 - 2,17 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,28 - 2,47 (11H, m), 2,48 - 2,51 (2H, m), 2,53 - 2,62 (2H, m), 2,68 (1H, br t), 2,75 (2H, t), 3,51 (1H, br d), 3,58 (3H, br d), 3,80 (2H, t), 4,07 - 4,18 (1H, m), 4,94 (1H, br d), 5,10 (1H, br t), 6,47 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,51 - 7,55 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,13 -10,70 (1H, br s), 13,78 - 14,59 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 825,8.

EJEMPLO 345:

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoilo)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

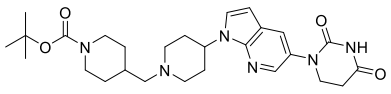


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 132e (15 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 343g (16 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 40 a 80 % de MeCN en agua con 0,2 % de NH_4OH) dio el compuesto del título como un sólido blanco (10,0 mg, 33 %) después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 1,72 - 1,89 (2H, m), 2,12 - 2,18 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,37 - 2,47 (10H, m), 2,51 - 2,63 (5H, m), 2,70 - 2,80 (3H, m), 3,50 - 3,65 (5H, m), 3,80 (2H, t), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,99 - 5,16 (2H, m), 6,42 (2H, s), 6,82 - 6,92 (2H, m), 7,18 - 7,26 (3H, m), 7,48 - 7,57 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,00 - 14,45 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,4.

EJEMPLO 346

Intermedio 346a:

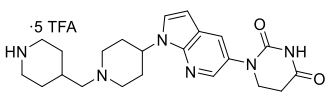
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Triacetoxihidroborato de sodio (234 mg, 1,10 mmol) se añadió a una mezcla agitada del Intermedio 166a (173 mg, 0,55 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (147 mg, 0,69 mmol) en DCM-IPA (10:1, 4,3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y agua (2 ml). Se separaron las fases. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 50 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (230 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 - 1,03 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,71 (3H, br d), 1,84 - 1,96 (2H, m), 2,04 - 2,16 (4H, m), 2,20 (2H, br d), 2,60 - 2,82 (4H, m), 2,99 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 3,94 (2H, br d), 4,62 - 4,71 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 511,3.

Intermedio 346b:

1-(1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



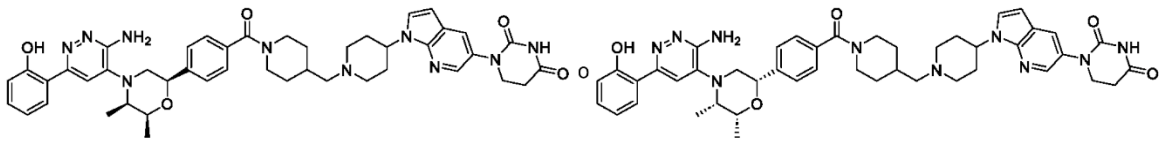
TFA (0,35 ml, 4,50 mmol) se añadió a una suspensión calcárea del Intermedio 346a (0,23 g, 0,45 mmol) en DCM (1,1 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 3 h y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se azeotropizó con DCM para proporcionar el compuesto del título (0,443 g, 100 %) como una sal de 5 TFA. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 411,4.

EJEMPLO 346:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado de una manera análoga al Ejemplo 1 a partir del Intermedio 261g (21 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 346b (49 mg, 0,05 mmol) usando γ-valerolactona como el solvente. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 a 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de FA) y la liofilización de MeCN–MeOH–agua dieron el compuesto del título (35,0 mg, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, br d), 1,16 (5H, br d), 1,71 (1H, br s), 1,80 - 1,99 (4H, m), 2,16 (2H, br d), 2,24 - 2,47 (4H, m), 2,73 - 2,87 (3H, m), 3,10 (4H, br d), 3,42 (2H, br t), 3,63 (1H, br s), 3,75 - 3,87 (3H, m), 4,41 (1H, br d), 4,50

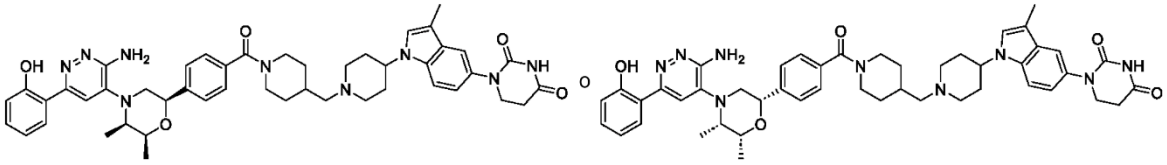
(1H, br s), 4,68 - 4,82 (2H, m), 6,36 (2H, br s), 6,52 (1H, d), 6,84 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, br t), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,54 - 7,59 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,91 - 8,00 (2H, m), 8,20 - 8,24 (1H, m), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,3.

EJEMPLO 347:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

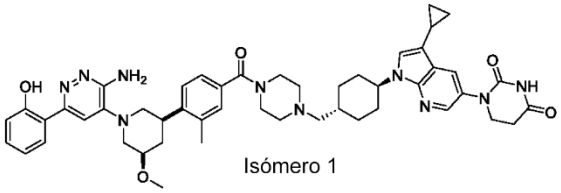


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (21 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 113b (38 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (30,4 mg, 74 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, d), 1,05 - 1,14 (2H, m), 1,17 (3H, d), 1,63 - 1,77 (1H, m), 1,79 - 2,02 (6H, m), 2,16 (2H, br t), 2,20 - 2,29 (5H, m), 2,73 (2H, t), 2,76 - 2,87 (1H, m), 2,93 - 3,15 (4H, m), 3,43 (1H, br t), 3,63 (1H, br s), 3,73 - 3,85 (3H, m), 4,23 - 4,34 (1H, m), 4,37 - 4,44 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 4,75 - 4,83 (1H, m), 6,36 (2H, br s), 6,81 - 6,86 (1H, m), 6,89 (1H,

d), 7,06 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 7,31 (1H, s), 7,38 - 7,44 (3H, m), 7,45 - 7,50 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,95 (1H, d), 10,25 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 826,7.

EJEMPLO 348:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))



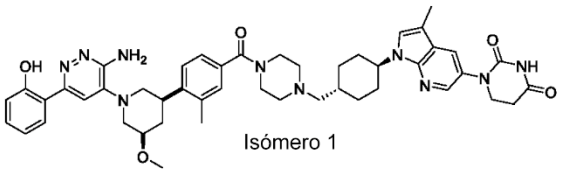
Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (48 mg, 0,08 mmol) y del intermedio 273f (54 mg, 0,12 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 40 % de [10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH] en DCM) y RPC (gradiente de elución: 15 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 25 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 - 0,65 (2H, m), 0,82 - 0,89 (2H, m), 1,20 - 1,35 (2H, m), 1,55 - 1,67 (1H, m), 1,84 - 1,99 (8H, m), 2,21 - 2,31 (1H, m), 2,37 - 2,43 (3H, m), 2,67 - 2,72 (1H, m), 2,74 - 2,78 (2H, m), 2,93 - 3,02 (1H, m), 3,03 - 3,08 (2H, m), 3,09 - 3,22 (2H, m), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,35 - 3,38 (3H, m), 3,41 - 3,54 (2H, m), 3,54 - 3,64 (2H, m), 3,71 - 3,78 (1H, m), 3,79 - 3,83 (2H, m), 3,89 - 4,06 (2H, m), 4,49 - 4,67 (2H, m), 6,94 - 6,98 (1H, m), 7,00 - 7,05 (1H, m), 7,28 - 7,32 (2H, m), 7,33 - 7,38 (2H,

m), 7,43 - 7,46 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,62 (1H, br d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), no se observaron tres protones unidos al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,8.

EJEMPLO 349:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))

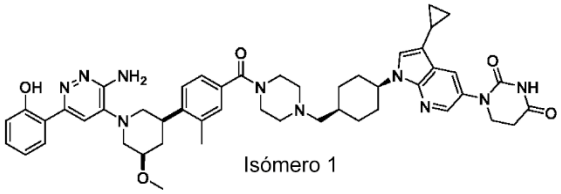


Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (48 mg, 0,08 mmol) y del intermedio 259b (51 mg, 0,12 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 40 % de [10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH] en DCM) y RPC (gradiente de elución: 15 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 25 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 (2H, br d), 1,60 (1H, q), 1,85 - 2,00 (7H, m), 2,22 - 2,30 (4H, m), 2,37 - 2,44 (3H, m), 2,66 - 2,73 (1H, m), 2,73 - 2,78 (2H, m), 2,93 - 3,01 (1H, m), 3,03 - 3,19 (4H, m), 3,26 - 3,36 (2H, m), 3,36 - 3,40 (3H, m), 3,42 - 3,57 (2H, m), 3,57 - 3,69 (2H, m), 3,73 - 3,78 (1H, m), 3,78 - 3,83 (2H, m), 3,83 - 3,96 (1H, m), 3,96 - 4,05 (1H, m), 4,51 - 4,71 (2H, m), 6,96 (1H, t), 7,03 (1H, d), 7,30 - 7,33 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,40 - 7,50 (3H, m), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,61 (1H, br d), 7,88 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), no se observaron tres protones unidos al heteroátomo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 841,6

EJEMPLO 350:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))

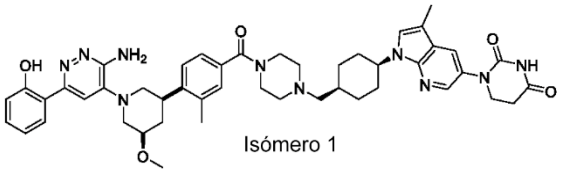


Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (24 mg, 0,04 mmol) y del intermedio 217a (49 mg, 0,05 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 40 % de [10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (9,5 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 - 0,68 (2H, m), 0,79 - 0,90 (2H, m), 1,49 - 1,58 (1H, m), 1,59 - 1,70 (4H, m), 1,72 - 1,82 (2H, m), 1,87 - 2,01 (4H, m), 2,25 - 2,30 (1H, m), 2,37 - 2,40 (3H, m), 2,42 - 2,46 (2H, m), 2,74 - 2,81 (3H, m), 3,27 - 3,32 (7H, m), 3,36 - 3,38 (3H, m), 3,39 - 3,47 (2H, m), 3,54 - 3,70 (2H, m), 3,74 - 3,87 (4H, m), 4,62 (1H, br t), 6,32 (2H, s), 6,84 - 6,90 (2H, m), 7,19 - 7,25 (3H, m), 7,37 - 7,43 (1H, m), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,56 - 7,62 (1H, m), 7,90 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 13,91 - 14,45 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,8.

EJEMPLO 351:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((3*R**,5*R**)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Isómero 1) ((*configuración absoluta aún no confirmada))

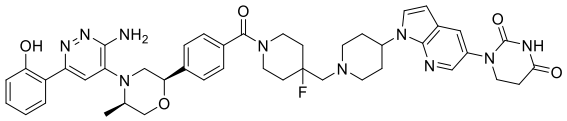


Isómero 1

Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 26j (24 mg, 0,04 mmol) y del intermedio 258f (20 mg, 0,05 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10 a 50 % de [10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (24,6 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 - 1,30 (2H, m), 1,48 - 1,60 (1H, m), 1,60 - 1,72 (4H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,87 - 2,00 (3H, m), 2,22 - 2,29 (4H, m), 2,35 - 2,43 (5H, m), 2,72 - 2,82 (3H, m), 3,27 - 3,36 (7H, m), 3,36 - 3,38 (3H, m), 3,38 - 3,48 (2H, m), 3,73 - 3,89 (4H, m), 4,63 (1H, br t), 6,32 (2H, s), 6,84 - 6,90 (2H, m), 7,18 - 7,26 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,53 - 7,57 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,00 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 841,7.

EJEMPLO 352:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



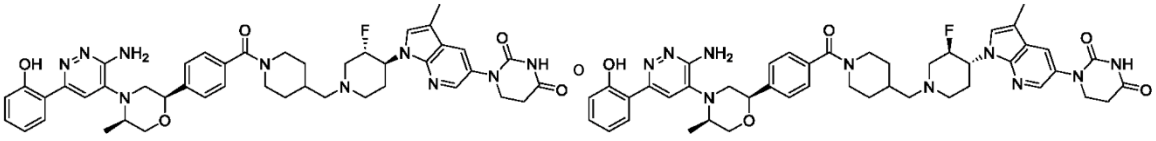
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 166c (19,2 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,4 mg, 75 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,62 - 2,16 (8H, m), 2,32 - 2,43 (2H, m), 2,60 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,00 - 3,30 (5H, m), 3,53 (2H, br t), 3,76 - 3,87 (3H, m), 3,96 (1H, br d), 4,11 - 4,42 (2H, m), 4,58 - 4,77 (2H, m), 6,38 (2H, s), 6,51 (1H, d), 6,84 (1H, t), 6,86 - 6,92 (1H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,52 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,74 (1H, d), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 817,6.

EJEMPLO 353:

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((33*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

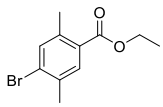


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 334d (42,9 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,6 mg, 90 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,00 - 1,17 (5H, m), 1,58 - 1,75 (1H, m), 1,87 (3H, br d), 2,16 (3H, br d), 2,24 (3H, s), 2,28 - 2,39 (2H, m), 2,69 - 3,15 (6H, m), 3,32 - 3,36 (1H, m), 3,51 (1H, br t), 3,56 - 3,70 (1H, m), 3,76 - 3,86 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,28 (1H, br d), 4,48 (1H, br s), 4,64 - 4,77 (2H, m), 4,99 - 5,19 (1H, m), 6,37 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,15 - 7,25 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,51 (1H, s), 7,53 - 7,61 (3H, m), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 354

Intermedio 354a:

4-bromo-2,5-dimetilbenzoato de etilo

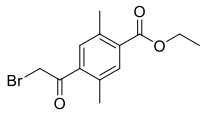


H_2SO_4 (0,23 ml, 4,37 mmol) se añadió a una solución de ácido 4-bromo-2,5-dimetilbenzoico (10,0 g, 43,7 mmol) en EtOH (156 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 46 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. EtOAc (50 ml) y 1 M de NaOH ac. (50 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el

compuesto del título (9,47 g, 84 %) como un aceite incoloro que se solidificó al reposar durante 3 días a t.a. para dar un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,30 (3H, t), 2,33 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,27 (2H, q), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, s); masa no observada.

Intermedio 354b:

4-(2-bromoacetil)-2,5-dimetilbenzoato de etilo

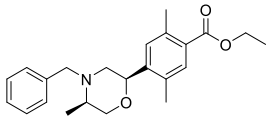


$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,78 g, 1,10 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 354a (9,46 g, 36,8 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (13,1 ml, 38,6 mmol) en 1,4-dioxano (153 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con argón (3x). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 19,5 horas. Después de enfriar a t.a., se añadió agua (51 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. NBS (7,20 g, 40,5 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. EtOAc (100 ml) y 1 M de KF (150 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 minutos. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas de los filtrados combinados se separaron. La capa orgánica se lavó con 1 M de KF (3 x 120 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (3H, t), 2,49 (3H, s), 2,60 (3H, s), 4,36 - 4,44 (4H, m), 7,47 (1H, s), 7,79 (1H, s); masa no observada.

Intermedio 354c:

1086

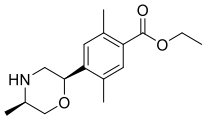
4-((2*R*,5*R*)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de etilo



(*R*)-2-(bencilamino)propan-1-ol (6,08 g, 36,8 mmol) se añadió lentamente a una suspensión del Intermedio 354b (11,0 g, 36,8 mmol) y K_2CO_3 (5,09 g, 36,8 mmol) en MeCN (150 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 17 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (60 ml). Se añadió TFA (14,2 ml, 184 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadió metil(fenil)silano (7,58 ml, 55,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 22 horas. Se añadió más metil(fenil)silano (2,73 ml, 18,4 mmol) y se continuó agitando a 40 °C durante 5 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. EtOAc (100 ml) y 5 M de K_2CO_3 ac./agua (1:1, 100 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0 a 20 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (4,73 g, 35 %, 1.er diastereómero que eluye) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, d), 1,30 (3H, t), 2,20 (3H, s), 2,39 - 2,50 (5H, m), 2,84 (1H, br d), 3,60 (1H, s), 3,61 - 3,66 (1H, m), 3,71 (1H, br d), 3,85 (1H, dd), 4,23 - 4,30 (2H, m), 4,65 (1H, dd), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,30 - 7,40 (5H, m), 7,56 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 368,3.

Intermedio 354d:

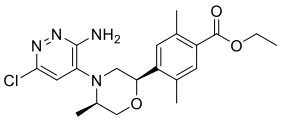
2,5-dimetil-4-((2*R*,5*R*)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de metilo



Se cargó un matraz de 250 ml con el Intermedio 354c (4,73 g, 12,9 mmol) y Pd/C (0,68 g, 0,64 mmol, 10 % en peso de Pd). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (2x). EtOH (52 ml) se añadió. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3x). La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió el rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 278,2.

Intermedio 354e:

4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de etilo

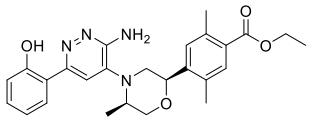


DMSO (26 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 354d (3,57 g, 12,9 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazina-3-amina (5,37 g, 25,7 mmol) y fluoruro de potasio (2,24 g, 38,6 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (2x). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 40 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se añadió a una

mezcla agitada de agua y salmuera (4:1, 256 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (5 x 25 ml) y se secó *in vacuo*. Los sólidos se suspendieron en DCM y se filtraron a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20 a 50 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (2,78 g, 53 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,06 (3H, d), 1,31 (3H, t), 2,29 (3H, s), 2,47 - 2,53 (3H, m), 2,92 (1H, dd), 3,22 - 3,29 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,85 - 3,95 (1H, m), 4,21 (1H, dd), 4,28 (2H, q), 4,68 - 4,83 (1H, m), 6,18 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,61 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 405,3.

Intermedio 354f:

4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazina-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoato de etilo

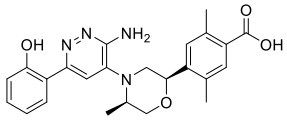


Un matraz de 250 ml se cargó con el Intermedio 354e (2,77 g, 6,83 mmol), CPhos Pd G3 (0,28 g, 0,34 mmol), CPhos (0,15 g, 0,34 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (1,41 g, 10,3 mmol) y K_2CO_3 (2,83 g, 20,5 mmol). 1,4-dioxano (54 ml) y agua (6 ml) se añadieron. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con argón (3x). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM–IPA (3:1, 50 ml) y 5 M de K_2CO_3 ac. (50 ml) se añadieron. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con 5 M de K_2CO_3 ac. (2 x 50 ml) y NH_4Cl ac. sat. (50 ml). La capa de La

capa de NH_4Cl se extrajo nuevamente con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 20 a 37 % de [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos; 2.ª purificación: gradiente de elución: 20 a 45 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (2,43 g, 77 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, d), 1,31 (3H, t), 2,32 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,01 (1H, br d), 3,45 (1H, t), 3,83 (1H, d), 3,94 (1H, br d), 4,22 - 4,35 (3H, m), 4,81 (1H, dd), 6,35 (2H, s), 6,76 - 6,82 (1H, m), 6,86 (1H, dd), 7,15 - 7,25 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,84 - 7,98 (1H, m), 14,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 463,3.

Intermedio 354g:

Ácido 4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoico

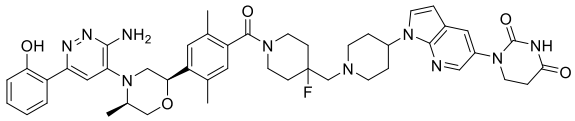


3 M de NaOH ac. (5,25 ml, 15,7 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 354f (2,43 g, 5,25 mmol) en EtOH (16 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Agua (50 ml) y 6 M de HCl (5,5 ml) se añadieron. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (2,30 g, 100 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,11 (3H, br d), 2,31 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,05 (1H, br d), 3,45 (1H, br t), 3,83 (1H, d), 3,92 - 4,02 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 4,81 (1H, dd), 6,53

(2H, br s), 6,83 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,85 (1H, br d), 13,21 (2H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435,3.

EJEMPLO 354:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 166c (17,9 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,3 mg, 72 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, br d), 1,46 - 1,93 (5H, m), 1,93 - 2,15 (3H, m), 2,17 - 2,45 (8H, m), 2,56 - 2,69 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,96 - 3,28 (6H, m), 3,49 (1H, br d), 3,74 - 3,85 (3H, m), 3,91 - 4,03 (1H, m), 4,21 - 4,43 (2H, m), 4,64 (1H, br t), 4,75 - 4,84 (1H, m), 6,34 (2H, br s), 6,49 (1H, d), 6,82 (1H, br t), 6,86 (1H, d), 6,93 - 7,09 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,49 (1H, br s), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,87 - 7,91 (1H, m), 7,93 (1H, br d), 8,19 (1H, s), 10,37 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 355:

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

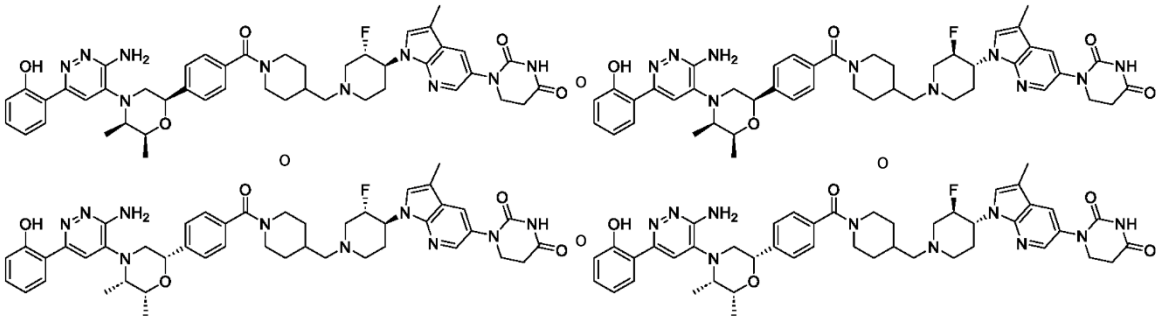
1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 334d (41,5 mg, 0,04 mmol, Isómero 1). La purificación

mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (35,2 mg, 96 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, d), 1,02 - 1,20 (5H, m), 1,59 - 1,97 (4H, m), 2,16 (3H, br d), 2,24 (3H, s), 2,28 - 2,38 (2H, m), 2,70 - 3,13 (6H, m), 3,32 - 3,35 (1H, m), 3,41 (1H, br t), 3,53 - 3,70 (1H, m), 3,74 - 3,84 (3H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 4,42 - 4,54 (1H, m), 4,66 - 4,81 (2H, m), 5,00 - 5,17 (1H, m), 6,35 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,15 - 7,25 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,58 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 356:

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

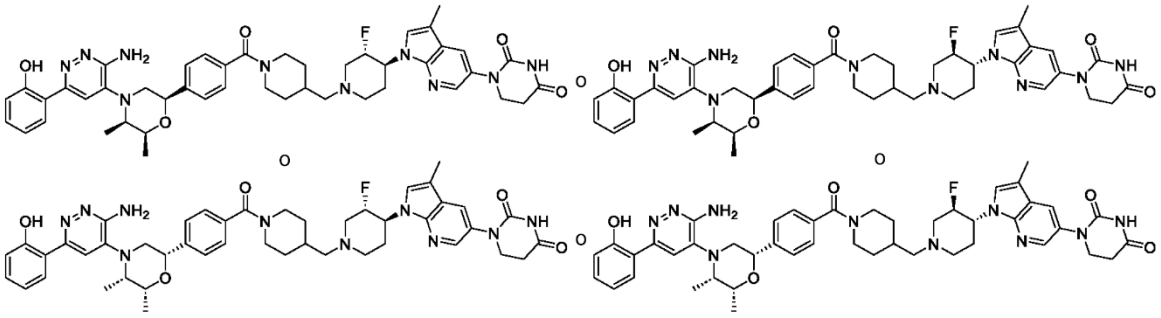
1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

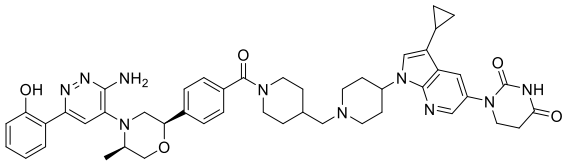
1-(1-((3*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 335d (41,5 mg, 0,04 mmol, Isómero 2). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (30,0 mg, 82 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, d), 1,01 - 1,21 (5H, m), 1,58 - 1,99 (4H, m), 2,09 - 2,21 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,27 - 2,38 (2H, m), 2,71 - 3,15 (6H, m), 3,32 - 3,36 (1H, m), 3,41 (1H, br t), 3,61 (1H, br s), 3,74 - 3,83 (3H, m), 4,35 - 4,42 (1H, m), 4,43 - 4,56 (1H, m), 4,66 - 4,75 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 5,00 - 5,18 (1H, m), 6,35 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,58 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 357:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

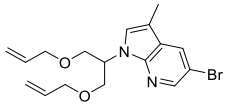


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 71c (20,2 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) y FSC (gradiente de elución: 1 a 15 % de [0,1 % de NH_4OH en MeOH] en DCM) dio el compuesto del título (18,2 mg, 49 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,62 - 0,67 (2H, m), 0,78 - 0,87 (2H, m), 1,02 - 1,17 (5H, m), 1,54 - 1,95 (6H, m), 1,98 - 2,15 (4H, m), 2,17 - 2,29 (2H, m), 2,68 - 3,20 (7H, m), 3,51 (1H, br t), 3,55 - 3,70 (1H, m), 3,75 - 3,87 (3H, m), 3,90 - 3,99 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 4,38 - 4,54 (1H, m), 4,55 - 4,64 (1H, m), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,89 - 7,96 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,24 (1H, br s).; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 839,8.

EJEMPLO 358

Intermedio 358a:

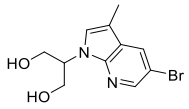
1-(1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-il)-5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (3,23 ml, 12,3 mmol) se añadió a una suspensión de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,00 g, 9,48 mmol) y 1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-ol (2,17 ml, 12,3 mmol) en tolueno (42 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Más 1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-ol (0,83 ml, 4,74 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (1,24 ml, 4,74 mmol) se añadieron y se continuó agitando a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,78 g, 7,61 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,23 (3H, s), 3,71 - 3,78 (2H, m), 3,79 - 3,85 (2H, m), 3,86 - 3,95 (4H, m), 5,03 - 5,19 (5H, m), 5,68 - 5,83 (2H, m), 7,46 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 365,2.

Intermedio 358b:

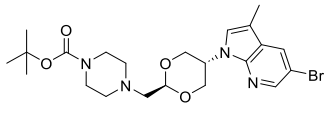
2-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol



Pd(PPh$_3$)$_4$ (0,88 g, 0,76 mmol) y 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (2,37 g, 15,2 mmol) se añadieron a una solución del Intermedio 358a (2,78 g, 7,60 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas y se concentró a presión reducida. La trituración con DCM–hexanos (2:1) y Et$_2$O dio el compuesto del título (1,73 g, 80 %) como un sólido blanquecino.^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,23 (3H, s), 3,76 (4H, t), 4,76 (1H, quin), 4,85 (2H, t), 7,43 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,23 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 285,0.

Intermedio 358c:

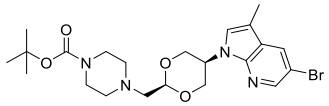
4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



y

Intermedio 358d:

4-(((2*s*,5*s*)-5-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

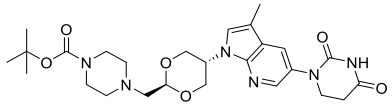


Tolueno (41 ml) y 2-bromo-1,2-dimetoxietano (0,58 ml, 4,92 mmol) se añadieron a una mezcla del Intermedio 358b (1,17 g, 4,10 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,16 g, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 115 °C durante 65 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,53 g, 8,20 mmol), yoduro de potasio (0,68 g, 4,10 mmol) y DMF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 22 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 48 % de acetona en hexanos) dio el Intermedio

358c (0,435 g, 21 %) y el Intermedio 358d (1,28 g, 63 %) como sólidos blanquecinos. Intermedio 358c: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,43 (4H, br t), 2,53 (2H, d), 3,30 (4H, s), 4,07 - 4,20 (4H, m), 4,80 - 4,95 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 495,2. Intermedio 358d: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1,38 (9H, s), 2,26 (3H, s), 2,40 - 2,47 (4H, m), 2,56 (2H, d), 3,30 (4H, s), 4,07 (2H, br d), 4,30 (2H, br d), 4,75 (1H, br s), 4,91 - 5,00 (1H, m), 7,79 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 495,2.

Intermedio 358e:

4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

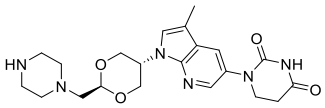


Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 358c (430 mg, 0,87 mmol), K_3PO_4 (553 mg, 2,60 mmol), dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (198 mg, 1,74 mmol) y *t*BuBrettPhos Pd G3 (74 mg, 0,09 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (7 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriar a t.a., se añadió más *t*BubrettPhos Pd G3 (37 mg, 0,04 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 3 minutos. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y agua/salmuera (1:5, 2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos) y la trituración con Et_2O dio el compuesto del título (264 mg, 58 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,43 (4H, br t), 2,54 (2H, d), 2,75 (2H,

t), 3,30 (4H, s), 3,79 (2H, t), 4,11 - 4,25 (4H, m), 4,85 - 4,98 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,86 - 7,95 (1H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 529,3.

Intermedio 358f:

1-(3-metil-1-((2*r*,5*r*)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



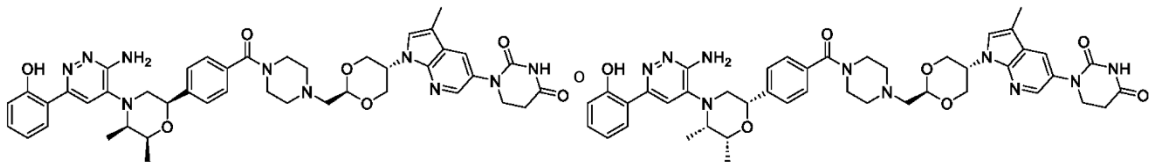
Se añadió TFA (1,19 ml, 15,4 mmol) a una solución del Intermedio 358e (325 mg, 0,61 mmol) en DCM (3,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 55 minutos y se concentró a presión reducida. Agua (5 ml), DCM–IPA (2:1, 15 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (10 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (229 mg, 87 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,69 - 2,11 (1H, m), 2,21 - 2,27 (3H, m), 2,32 - 2,45 (4H, m), 2,48 (2H, br d), 2,60 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 3,80 (2H, t), 4,10 - 4,22 (4H, m), 4,81 - 5,03 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,22 (1H, s), 10,40 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 429,3.

EJEMPLO 358:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

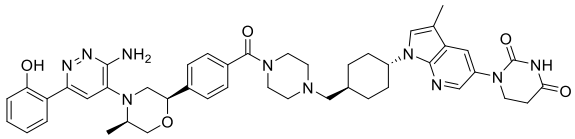
1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 358f (18,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,7 mg, 83 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, d), 1,16 (3H, d), 2,25 (3H, s), 2,41 - 2,68 (6H, m), 2,76 (2H, t), 3,09 (1H, br d), 3,29 - 3,45 (3H, m), 3,62 (2H, br s), 3,76 - 3,85 (3H, m), 4,14 - 4,26 (4H, m), 4,40 (1H, q), 4,78 (1H, br d), 4,90 - 5,02 (2H, m), 6,37 (2H, br s), 6,83 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,43 (2H, d), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,20 - 8,26 (1H, m), 10,41 (1H, s), 14,27 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,5.

EJEMPLO 359:

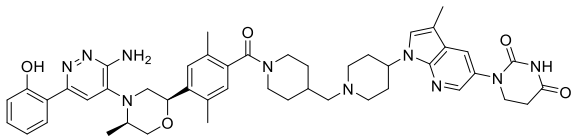
1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 259b (19,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (7,1 mg, 35 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,02 - 1,20 (5H, m), 1,63 (1H, br s), 1,76 - 2,00 (6H, m), 2,19 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,28 - 2,48 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,09 (1H, dd), 3,32 - 3,73 (5H, m), 3,77 - 3,86 (3H, m), 3,90 - 3,98 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,56 - 4,65 (1H, m), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, s), 6,79 - 6,84 (1H, m), 6,86 (1H, dd), 7,16 - 7,25 (1H, m), 7,37 - 7,45 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,86 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,4.

EJEMPLO 360:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 342a (17,8 mg, 0,04 mmol). La purificación

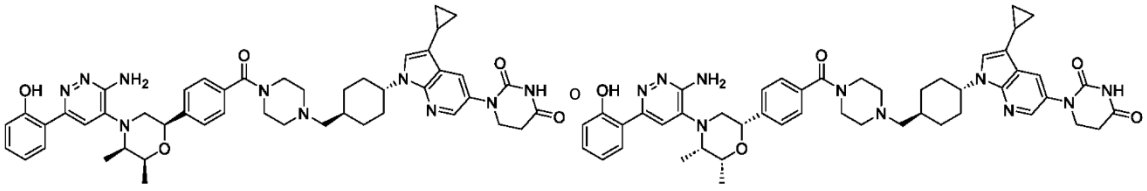
mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,5 mg, 73 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,81 - 1,16 (5H, m), 1,58 - 1,70 (1H, m), 1,85 (4H, br d), 1,94 - 2,37 (15H, m), 2,68 - 2,83 (3H, m), 2,89 - 3,09 (4H, m), 3,22 - 3,39 (1H, m), 3,42 - 3,59 (1H, m), 3,71 - 3,87 (3H, m), 3,90 - 4,02 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,47 - 4,67 (2H, m), 4,78 (1H, br d), 6,34 (2H, br s), 6,75 - 6,88 (2H, m), 6,89 - 7,04 (1H, m), 7,20 (1H, br t), 7,36 - 7,58 (3H, m), 7,84 - 7,89 (1H, m), 7,94 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 10,36 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 841,6.

EJEMPLO 361:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 273f (19,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante

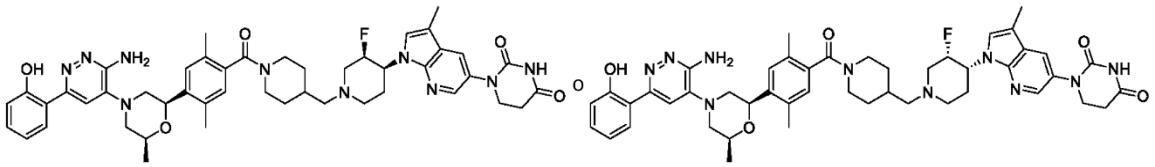
RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) y FSC (gradiente de elución: 1 a 12 % de [0,1 % de NH_4OH en MeOH] en DCM) dio el compuesto del título (14,2 mg, 39 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,63 (2H, q), 0,80 - 0,87 (2H, m), 0,92 (3H, d), 1,04 - 1,19 (5H, m), 1,56 - 1,68 (1H, m), 1,75 - 2,01 (7H, m), 2,13 - 2,23 (2H, m), 2,23 - 2,47 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,07 (1H, br d), 3,32 - 3,73 (5H, m), 3,75 - 3,83 (3H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 4,60 (1H, br t), 4,72 - 4,82 (1H, m), 6,34 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,34 - 7,45 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,88 - 7,97 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 853,5.

EJEMPLO 362:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 235e (36,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante

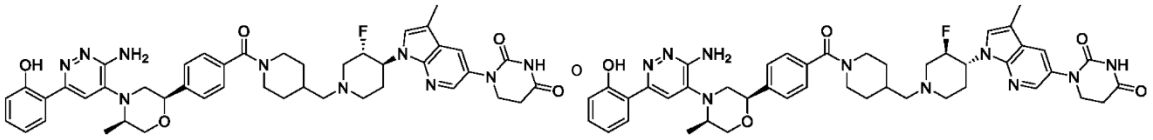
RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,2 mg, 81 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,18 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,56 - 1,71 (1H, m), 1,73 - 1,91 (3H, m), 2,12 - 2,54 (15H, m), 2,70 - 2,86 (4H, m), 2,94 - 3,08 (2H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 3,33 (1H, d), 3,53 (2H, br s), 3,82 (2H, t), 4,07 - 4,23 (1H, m), 4,54 (1H, br d), 4,77 - 4,96 (2H, m), 4,99 (1H, br d), 6,43 (2H, br s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,93 - 7,05 (1H, m), 7,24 (1H, br t), 7,30 - 7,39 (1H, m), 7,44 (1H, br s), 7,56 (1H, br s), 7,93 (1H, d), 7,96 (1H, br d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 363:

1-(1-(((3*S*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((33*R*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 335d (42,9 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con

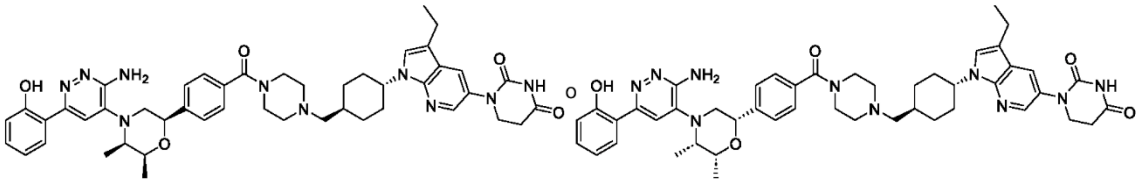
0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (33,3 mg, 90 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,99 - 1,18 (5H, m), 1,59 - 1,94 (4H, m), 2,10 - 2,21 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,28 - 2,38 (2H, m), 2,70 - 2,85 (3H, m), 2,92 (1H, br s), 2,98 - 3,16 (2H, m), 3,32 - 3,38 (1H, m), 3,51 (1H, br t), 3,56 - 3,70 (1H, m), 3,75 - 3,87 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,28 (1H, br d), 4,37 - 4,60 (1H, m), 4,65 - 4,79 (2H, m), 5,00 - 5,19 (1H, m), 6,37 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,51 (1H, s), 7,53 - 7,62 (3H, m), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 364:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

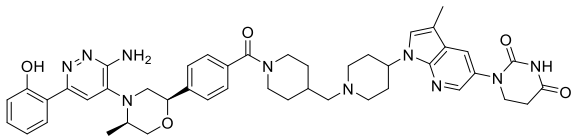


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 332d (19,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN

en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,8 mg, 54 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, d), 1,06 - 1,21 (5H, m), 1,27 (3H, t), 1,65 (1H, br d), 1,78 - 2,06 (6H, m), 2,21 (2H, br d), 2,28 - 2,49 (4H, m), 2,70 (2H, q), 2,76 (2H, t), 3,09 (1H, br dd), 3,33 - 3,74 (5H, m), 3,76 - 3,87 (3H, m), 4,40 (1H, br dd), 4,63 (1H, br t), 4,73 - 4,85 (1H, m), 6,36 (2H, br s), 6,80 - 6,86 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,43 (2H, d), 7,46 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 841,5.

EJEMPLO 365:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

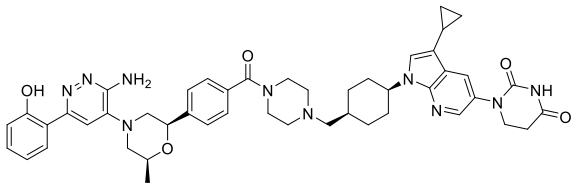


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 342a (19,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (34,4 mg, 95 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,96 - 1,18 (5H, m), 1,61 - 1,74 (1H, m), 1,76 - 1,90 (4H, m), 1,95 - 2,14 (4H, m), 2,16 - 2,32 (5H, m), 2,70 - 2,87 (3H, m), 2,91 - 3,16 (4H, m), 3,51 (1H, br t), 3,55 - 3,69 (1H, m), 3,79 (2H, t), 3,82 (1H, d), 3,94 (1H, br d), 4,24 - 4,31 (1H, m), 4,35 - 4,55 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 4,69 (1H, dd), 6,37 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86

(1H, d), 7,20 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 13,78 - 14,71 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,4.

EJEMPLO 366:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



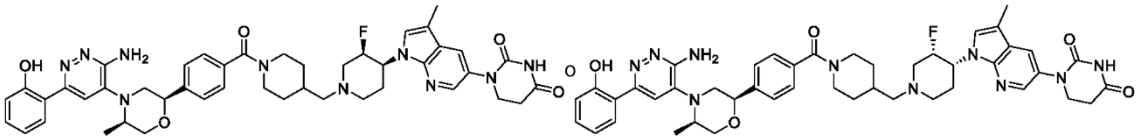
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 217a (35,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (24,0 mg, 64 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,63 - 0,69 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,27 (3H, d), 1,60 - 1,72 (4H, m), 1,79 (2H, br d), 1,88 - 2,05 (4H, m), 2,32 - 2,49 (5H, m), 2,52 - 2,59 (2H, m), 2,69 (1H, t), 2,77 (2H, t), 3,33 - 3,74 (6H, m), 3,82 (2H, t), 4,06 - 4,19 (1H, m), 4,54 - 4,71 (1H, m), 4,95 (1H, dd), 6,47 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,51 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,91 - 7,99 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,21 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,4.

EJEMPLO 367:

1-(1-(((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



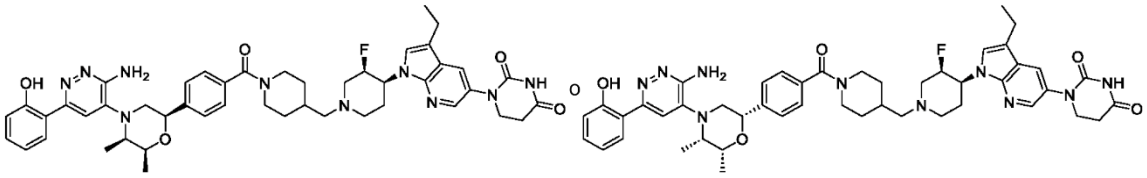
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (13,8 mg, 0,03 mmol) y el Intermedio 235e (27,0 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18,7 mg, 73 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,21 (5H, m), 1,60 - 1,96 (4H, m), 2,22 - 2,57 (8H, m), 2,70 - 2,91 (3H, m), 2,94 - 3,15 (3H, m), 3,17 - 3,27 (1H, m), 3,53 (1H, br t), 3,66 (1H, br s), 3,78 - 3,88 (3H, m), 3,96 (1H, br d), 4,30 (1H, br d), 4,49 (1H, br s), 4,67 - 4,75 (1H, m), 4,78 - 4,97 (2H, m), 6,38 (2H, br s), 6,84 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,39 - 7,47 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,91 - 7,99 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 831,5.

EJEMPLO 368:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

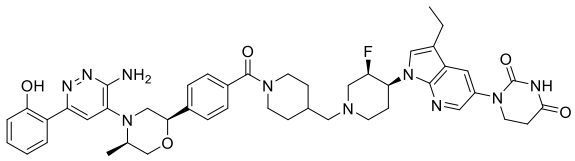
1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 340e (21,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,6 mg, 68 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, d), 1,01 - 1,18 (5H, m), 1,25 (3H, t), 1,57 - 1,90 (4H, m), 2,19 - 2,48 (5H, m), 2,69 (2H, q), 2,75 (3H, br t), 2,96 - 3,12 (3H, m), 3,20 (1H, br t), 3,38 - 3,45 (1H, m), 3,50 - 3,69 (1H, m), 3,75 - 3,86 (3H, m), 4,33 - 4,42 (1H, m), 4,47 (1H, br s), 4,72 - 4,95 (3H, m), 6,37 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,39 (2H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,91 - 8,00 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,5.

EJEMPLO 369:

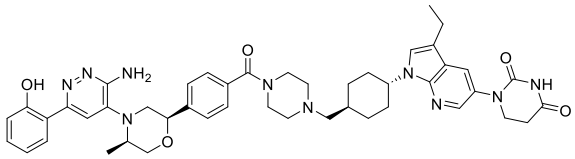
1-(1-(((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 340e (22,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,3 mg, 61 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,96 - 1,17 (5H, m), 1,24 (3H, t), 1,54 - 1,93 (4H, m), 2,12 - 2,48 (5H, m), 2,69 (2H, q), 2,72 - 2,90 (3H, m), 2,94 - 3,14 (3H, m), 3,16 - 3,27 (1H, m), 3,51 (1H, br t), 3,55 - 3,72 (1H, m), 3,74 - 3,86 (3H, m), 3,89 - 3,99 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,36 - 4,60 (1H, m), 4,69 (1H, br d), 4,77 - 4,96 (2H, m), 6,39 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,35 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, br d), 7,89 - 8,00 (2H, m), 8,18 (1H, s), 10,40 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,4.

EJEMPLO 370:

1-(1-((1*R*,4*r*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

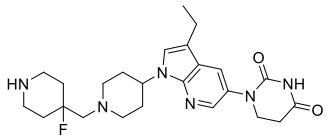


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 332d (19,6 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,0 mg, 60 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,97 - 1,19 (5H, m), 1,25 (3H, t), 1,56 - 1,69 (1H, m), 1,76 - 2,01 (6H, m), 2,19 (2H, br d), 2,25 - 2,47 (4H, m), 2,68 (2H, q), 2,75 (2H, t), 3,03 - 3,14 (1H, m), 3,31 - 3,45 (2H, m), 3,46 - 3,72 (3H, m), 3,76 - 3,86 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,21 - 4,37 (1H, m), 4,55 - 4,66 (1H, m), 4,70 (1H, dd), 6,36 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,37 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,89 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 371

Intermedio 371a:

1-(3-etil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (11,3 ml, 147 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 149e (8,16 g, 14,7 mmol) en DCM (34 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 horas y se concentró

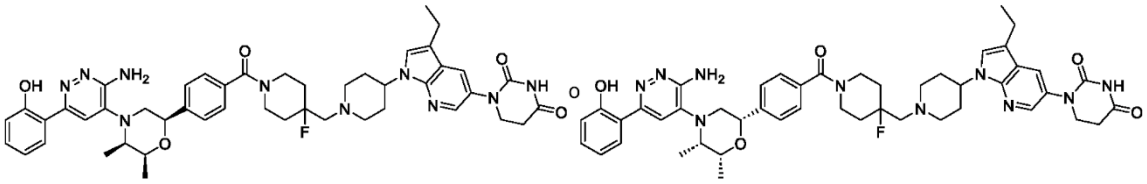
a presión reducida. Agua(20 ml), K_2CO_3 ac. sat. (80 ml) y DCM–IPA (2:1, 100 ml) se añadieron. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,11 g, 106 %, que contiene 6 % en peso de IPA) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t), 1,51 - 1,65 (2H, m), 1,66 - 1,75 (2H, m), 1,78 - 2,00 (3H, m), 2,06 (2H, qd), 2,32 (2H, br t), 2,55 (2H, s), 2,63 - 2,78 (8H, m), 3,03 (2H, br d), 3,76 - 3,84 (2H, m), 4,54 - 4,67 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,34 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 457,3.

EJEMPLO 371:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

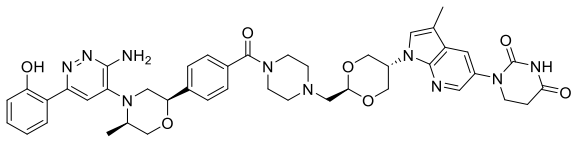


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 371a (19,7 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con

0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,3 mg, 74 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,25 (3H, t), 1,61 - 2,12 (8H, m), 2,36 (2H, br t), 2,56 - 2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,97 - 3,29 (5H, m), 3,37 - 3,62 (2H, m), 3,72 - 3,83 (3H, m), 4,25 (1H, br s), 4,35 - 4,42 (1H, m), 4,54 - 4,64 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 6,34 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,44 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,90 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,24 (1H, br s).; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,6.

EJEMPLO 372:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

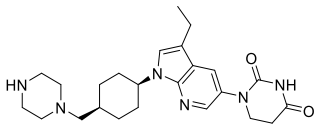


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 358f (19,2 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (32,9 mg, 90 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,06 (3H, d), 2,23 (3H, s), 2,44 - 2,64 (6H, m), 2,75 (2H, t), 3,09 (1H, br d), 3,31 (2H, s), 3,50 (1H, br t), 3,63 (2H, br s), 3,77 - 3,86 (3H, m), 3,94 (1H, br d), 4,11 - 4,22 (4H, m), 4,28 (1H, br d), 4,70 (1H, br d), 4,86 - 4,98 (2H, m), 6,37 (2H, br s), 6,81 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,41 (2H, d), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,89 - 7,97 (2H, m), 8,19 - 8,24 (1H, m), 10,39 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 817,5.

EJEMPLO 373

Intermedio 373a:

1-(3-etil-1-((1*s*,4*s*)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



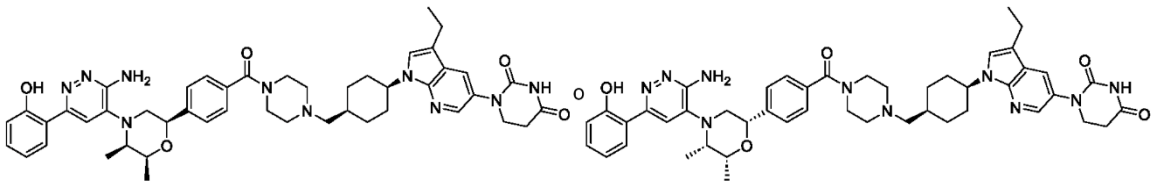
Ácido *p*-toluenosulfónico (0,81 g, 4,68 mmol) se añadió al Intermedio 338a (1,40 g, 2,60 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (5 ml) y DIPEA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 30 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,71 g, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,27 (3H, t), 1,60 – 1,69 (4H, m), 1,75 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 2,01 (3H, m), 2,30 – 2,36 (4H, m), 2,36 – 2,39 (2H, m), 2,65 – 2,73 (6H, m), 2,76 (2H, t), 3,16 – 3,29 (1H, brs), 3,81 (2H, t), 4,62 – 4,64(1H, m), 7,56 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 439,3.

EJEMPLO 373:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

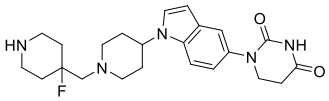


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 373a (20,9 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,4 mg, 74 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,26 (3H, t), 1,61 - 1,73 (4H, m), 1,73 - 1,83 (2H, m), 1,89 - 2,02 (3H, m), 2,31 - 2,54 (6H, m), 2,68 (2H, q), 2,75 (2H, t), 3,08 (1H, br d), 3,33 - 3,71 (5H, m), 3,75 - 3,83 (3H, m), 4,34 - 4,45 (1H, m), 4,64 (1H, br t), 4,74 - 4,80 (1H, m), 6,34 (2H, br s), 6,78 - 6,84 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,52 - 7,59 (3H, m), 7,89 (1H, d), 7,93 (1H, br d), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, br s), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 841,5.

EJEMPLO 374

Intermedio 374a:

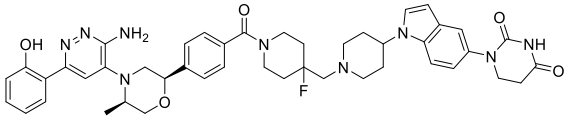
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (1,46 ml, 19,0 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 2d (1,00 g, 1,90 mmol) en DCM (4,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 50 minutos y se concentró a presión reducida. DCM–IPA (2:1, 30 ml), agua (10 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,95 g, 117 %, que contiene 12 % en peso de IPA y pequeñas impurezas) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54 - 1,67 (2H, m), 1,69 - 1,79 (2H, m), 1,80 - 1,94 (3H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,39 (2H, br t), 2,52 - 2,61 (2H, m), 2,64 - 2,75 (6H, m), 3,04 (2H, br d), 3,74 (2H, t), 4,29 - 4,38 (1H, m), 6,45 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,54 (1H, d), 9,63 - 11,08 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 428,3.

EJEMPLO 374:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 374a (21,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con

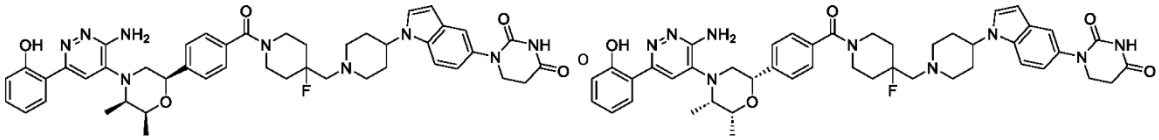
0,1 % de NH_4OH) y FSC (gradiente de elución: 1 a 8 % de [0,1 % de NH_4OH en MeOH] en DCM) dio el compuesto del título (7,1 mg, 35 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 2,09 (8H, br s), 2,37 - 2,50 (2H, m), 2,59 - 2,69 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,99 - 3,31 (5H, m), 3,53 (2H, br t), 3,77 (2H, t), 3,84 (1H, br d), 3,96 (1H, br d), 4,12 - 4,42 (3H, m), 4,68 - 4,79 (1H, m), 6,38 (2H, br s), 6,46 (1H, d), 6,81 - 6,86 (1H, m), 6,86 - 6,92 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 7,17 - 7,28 (1H, m), 7,42 - 7,49 (3H, m), 7,49 - 7,57 (3H, m), 7,58 (2H, d), 7,87 - 8,02 (1H, m), 10,25 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 816,5.

EJEMPLO 375:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

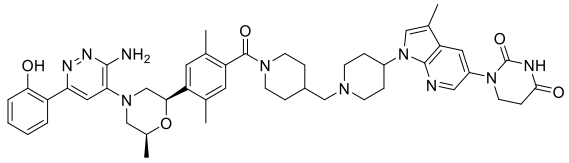


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (15,0 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 374a (15,3 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,0 mg, 57 %) como un sólido blanco seguido

de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,63 - 2,07 (8H, m), 2,43 (2H, br t), 2,59 - 2,69 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,98 - 3,31 (5H, m), 3,42 (1H, br t), 3,50 (1H, br s), 3,72 - 3,84 (3H, m), 4,15 - 4,48 (3H, m), 4,79 (1H, br dd), 6,36 (2H, br s), 6,46 (1H, d), 6,84 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,42 - 7,48 (3H, m), 7,50 - 7,61 (5H, m), 7,95 (1H, br d), 10,25 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 376:

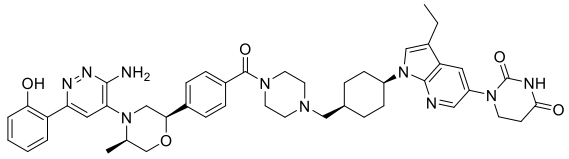
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 342a (17,8 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,1 mg, 88 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,15 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,57 - 1,71 (1H, m), 1,75 - 1,91 (4H, m), 1,96 - 2,28 (12H, m), 2,32 - 2,42 (3H, m), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,69 - 2,85 (4H, m), 2,92 - 3,07 (3H, m), 3,33 - 3,37 (1H, m), 3,53 (2H, br s), 3,81 (2H, t), 4,07 - 4,20 (1H, m), 4,49 - 4,69 (2H, m), 4,99 (1H, br d), 6,42 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,92 - 7,04 (1H, m), 7,24 (1H, t), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,57 (1H, br s), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, br d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,04 - 14,40 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 841,4.

EJEMPLO 377:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

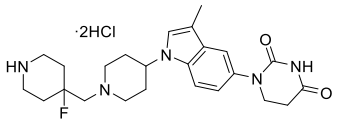


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 373a (21,6 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,0 mg, 71 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,28 (3H, t), 1,61 - 1,75 (4H, m), 1,80 (2H, br d), 1,92 - 2,03 (3H, m), 2,32 - 2,60 (6H, m), 2,70 (2H, q), 2,76 (2H, t), 3,11 (1H, br d), 3,34 - 3,75 (5H, m), 3,79 - 3,88 (3H, m), 3,93 - 4,00 (1H, m), 4,30 (1H, br d), 4,62 - 4,77 (2H, m), 6,38 (2H, br s), 6,81 - 6,86 (1H, m), 6,86 - 6,91 (1H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,52 (1H, s), 7,55 - 7,61 (3H, m), 7,91 (1H, d), 7,95 (1H, br d), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 827,4.

EJEMPLO 378

Intermedio 378a:

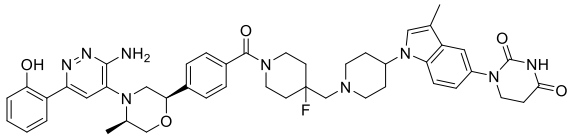
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (10,8 ml, 140 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 1j (7,60 g, 14,0 mmol) en DCM (129 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (50 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (30 ml, 120 mmol), lo que provocó la formación de un precipitado. La mezcla se calentó a t.a., se agitó a t.a. durante 20 minutos y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,96 g, 96 %) como una sal de 2 HCl. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,4.

EJEMPLO 378:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



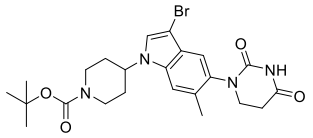
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 378a (23,0 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,2 mg, 73 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,06 (3H, d), 1,61 - 2,05 (8H, m), 2,22 (3H, s), 2,39 (2H, br t), 2,56 - 2,67 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,95 - 3,30 (5H, m), 3,38 - 3,58 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,83 (1H, d), 3,90 - 3,97 (1H, m), 4,15 - 4,43 (3H, m), 4,63 - 4,77 (1H, m), 6,37 (2H, br s), 6,82 (1H,

t), 6,86 (1H, d), 7,04 (1H, br d), 7,20 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,41 - 7,48 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,93 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,26 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,5.

EJEMPLO 379

Intermedio 379a:

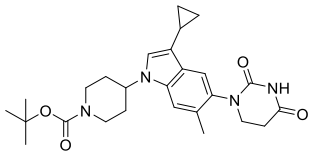
4-(3-bromo-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



NBS (0,85 ml, 4,78 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 21d (2,00 g, 4,69 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se lavó con $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,64 g, 111 %, que contiene 12 % en peso de DCM) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,43 (9H, s), 1,75 - 1,95 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,84 - 3,10 (2H, m), 3,55 (1H, dt), 3,79 (1H, dt), 4,04 - 4,20 (2H, m), 4,53 - 4,63 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,73 (1H, s), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+NH_4]^+$ = 522,2.

Intermedio 379b:

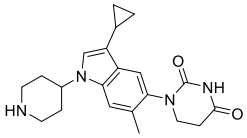
4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 379a (1,00 g, 1,98 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (0,13 g, 0,20 mmol), K_3PO_4 (1,26 g, 5,94 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,43 g, 4,95 mmol). Tolueno (17,5 ml) y agua (1,75 ml) se añadieron. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a t.a., $NaHCO_3$ ac. sat. (30 ml) se añadió. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (0,80 g, 86 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,53 - 0,63 (2H, m), 0,76 - 0,82 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,72 - 1,90 (5H, m), 2,26 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,93 (2H, br s), 3,55 (1H, dt), 3,71 - 3,82 (1H, m), 4,10 (2H, br d), 4,38 - 4,50 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,45 (1H, s), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+NH_4]^+$ = 484,3.

Intermedio 379c:

1-(3-ciclopropil-6-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

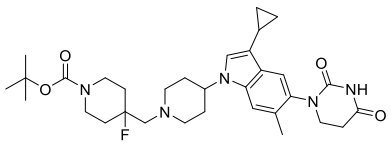


TFA (2,62 ml, 34,0 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 379b (0,79 g, 1,70 mmol) en DCM (7,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos y se concentró a presión reducida. DCM–IPA (2:1, 30 ml) y K_2CO_3 ac. sat.–agua (2:1, 30 ml) se

añadieron y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 30 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,628 g, 101 %, que contiene 12 % en peso de IPA) como un sólido rosado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,50 - 0,67 (2H, m), 0,79 - 0,88 (2H, m), 1,71 - 1,90 (5H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,61 - 2,71 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,05 (2H, br d), 3,57 (1H, dt), 3,73 - 3,83 (1H, m), 4,18 - 4,42 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,46 (1H, s), 9,82 - 10,55 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 367,3.

Intermedio 379d:

4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

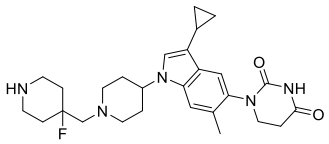


Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 379c (0,40 g, 1,09 mmol) y el Intermedio 6f (0,80 g, 2,18 mmol). 1,4-dioxano (6,7 ml) y DIPEA (0,57 ml, 3,27 mmol) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 5,3 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM (20 ml) y NH_4Cl ac. sat. (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (0,41 g, 65 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,53 - 0,66 (2H, m), 0,82 (2H, dd), 1,42 (9H, s), 1,52 - 1,68 (2H, m), 1,80 - 2,01 (7H, m), 2,27 (3H, s), 2,38 (2H, br t),

2,55 - 2,63 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,02 (4H, br d), 3,52 - 3,60 (1H, m), 3,67 - 3,81 (3H, m), 4,17 - 4,30 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,46 (1H, s), 10,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 582,4.

Intermedio 379e:

1-(3-ciclopropil-1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



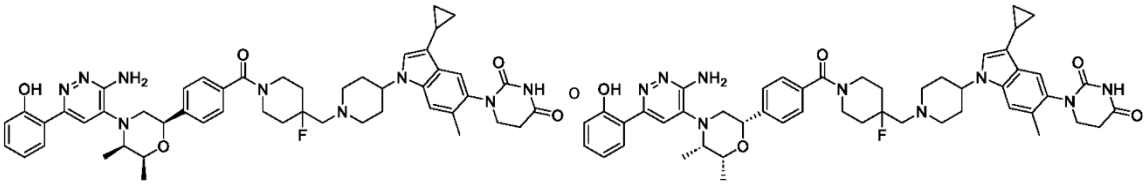
2 M de H_2SO_4 ac. (1,74 ml, 3,48 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio 379d (0,41 g, 0,70 mmol) en THF (3,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar a t.a., K_2CO_3 ac. sat. (50 ml), agua (20 ml) y DCM–IPA (3:1, 20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (2:1, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,34 g, 102 %, que contiene 3 % en peso de DCM) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,56 - 0,66 (2H, m), 0,82 (2H, dd), 1,52 - 1,66 (2H, m), 1,67 - 1,76 (2H, m), 1,78 - 1,89 (3H, m), 1,90 - 2,02 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,52 - 2,58 (2H, m), 2,66 - 2,79 (6H, m), 3,02 (2H, br d), 3,54 - 3,61 (1H, m), 3,74 - 3,84 (1H, m), 4,17 - 4,29 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,46 (1H, s), 10,24 (1H, br s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 482,3.

EJEMPLO 379:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

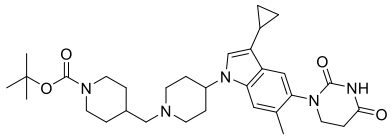


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 379e (20,8 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,8 mg, 78 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,54 - 0,64 (2H, m), 0,77 - 0,85 (2H, m), 0,92 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,63 - 2,02 (9H, m), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, br t), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,96 - 3,30 (5H, m), 3,36 - 3,59 (3H, m), 3,72 - 3,82 (2H, m), 4,15 - 4,33 (2H, m), 4,36 - 4,43 (1H, m), 4,77 (1H, br d), 6,35 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,41 - 7,47 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,89 - 7,97 (1H, m), 10,24 (1H, s), 14,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 884,6.

EJEMPLO 380

Intermedio 380a:

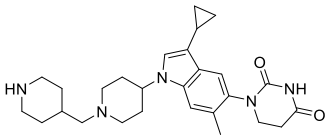
4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0,82 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 379c (200 mg, 0,55 mmol) en DCM (5,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (231 mg, 1,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 minutos. $NaHCO_3$ ac. sat. (25 ml), 30 % de NH_4OH ac. (1 ml) y DCM (15 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (251 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,54 - 0,68 (2H, m), 0,75 - 0,84 (2H, m), 0,88 - 1,01 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 (3H, br d), 1,77 - 1,98 (5H, m), 2,04 - 2,21 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,53 - 2,81 (4H, m), 2,89 - 3,04 (2H, m), 3,55 (1H, dt), 3,76 (1H, dt), 3,92 (2H, br d), 4,21 (1H, br t), 7,15 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,44 (1H, s), 10,22 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 564,4.

Intermedio 380b:

1-(3-ciclopropil-6-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



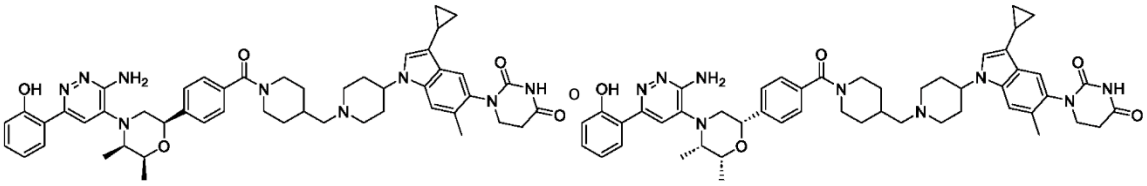
TFA (1,00 ml, 13,0 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 380a (245 mg, 0,43 mmol) en DCM (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 25 minutos y se concentró a presión reducida. Agua (5 ml), DCM–IPA (2:1, 24 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (210 mg, 104 %, que contiene 9 % en peso de IPA) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,54 - 0,63 (2H, m), 0,77 - 0,82 (2H, m), 0,90 - 1,00 (2H, m), 1,50 - 1,58 (1H, m), 1,59 - 1,65 (2H, m), 1,78 - 1,96 (6H, m), 2,08 (2H, br t), 2,14 (2H, br d), 2,25 (3H, s), 2,42 (2H, br t), 2,72 (2H, t), 2,90 (4H, br dd), 3,54 (1H, dt), 3,71 - 3,79 (1H, m), 4,15 - 4,25 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, s), 9,88 - 10,55 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 464,4.

EJEMPLO 380:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



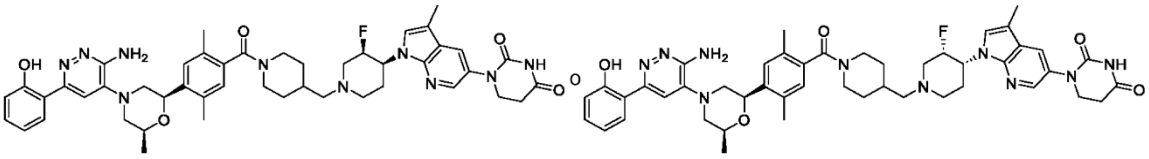
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (15,0 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 380b (15,0 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,9 mg, 57 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,53 - 0,65 (2H, m), 0,77 - 0,86 (2H, m), 0,94 (3H, d), 1,00 - 1,21 (5H, m), 1,63 - 2,02 (8H, m), 2,08 - 2,31 (7H, m), 2,69 - 3,21 (7H, m), 3,42 (1H, br t), 3,50 - 3,71 (2H, m), 3,73 - 3,86 (2H, m), 4,15 - 4,30 (1H, m), 4,32 - 4,65 (2H, m), 4,79 (1H, dd), 6,36 (2H, br s), 6,80 - 6,86 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,16 (1H, s), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,46 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,95 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 866,6.

EJEMPLO 381:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

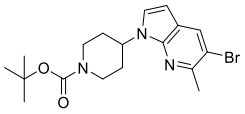


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 331d (36,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,8 mg, 88 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 0,88 - 1,17 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,58 - 1,73 (1H, m), 1,74 - 1,95 (3H, m), 2,14 - 2,54 (15H, m), 2,69 - 2,83 (4H, m), 2,93 - 3,08 (2H, m), 3,15 - 3,26 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,53 (2H, br s), 3,82 (2H, t), 4,09 - 4,18 (1H, m), 4,47 - 4,60 (1H, m), 4,78 - 4,95 (2H, m), 4,99 (1H, br d), 6,43 (2H, s), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,92 - 7,03 (1H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,32 - 7,38 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,53 - 7,59 (1H, m), 7,93 (1H, d), 7,94 - 7,99 (1H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,22 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 382

Intermedio 382a:

4-(5-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

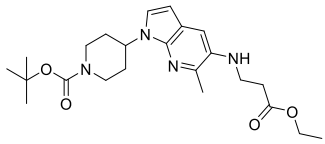


Un matraz de 250 ml se cargó con 5-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,00 g, 23,7 mmol) y 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,62 g, 23,7 mmol) y Cs_2CO_3 (11,6 g, 35,5). Se añadió DMF (59 ml). La mezcla resultante se agitó

a 75 °C durante 4 horas. Más 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,62 g, 23,7 mmol) y Cs_2CO_3 (7,72 g, 23,7) se añadieron después de 4 y 8 horas. Después de la adición final, se continuó agitando a 75 °C durante 15 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 15 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (7,44 g, 80 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 1,83 - 1,98 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,76 - 3,20 (2H, m), 4,10 (2H, br d), 4,74 - 4,88 (1H, m), 6,40 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,15 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 394,2.

Intermedio 382b:

4-(5-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

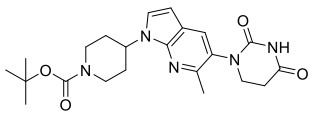


Se cargó un matraz de 250 ml con el Intermedio 382a (7,27 g, 18,4 mmol), Cs_2CO_3 (21,6 g, 66,4 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (4,25 g, 27,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,84 g, 0,92 mmol) y CPhos (0,81 g, 1,84 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (100 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con argón (5x). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación

mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 30 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,44 g, 69 %) como un aceite naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 431,4.

Intermedio 382c:

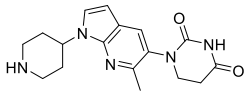
4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Cianato de potasio (5,12 g, 63,2 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 382b (5,44 g, 12,6 mmol) en DCM (25 ml) y ácido acético (25 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (150 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (150 ml) y salmuera– $NaHCO_3$ ac. sat. (1:1, 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (100 ml). Se añadió etanolato de sodio, 21 % en peso en EtOH (9,43 ml, 25,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 60 minutos. Agua (100 ml), NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y DCM (100 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (4,09 g, 76 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,43 (9H, s), 1,82 - 1,98 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,68 - 2,84 (2H, m), 2,86 - 3,10 (2H, m), 3,58 (1H, dt), 3,78 (1H, ddd), 3,96 - 4,29 (2H, m), 4,77 - 4,92 (1H, m), 6,43 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,85 (1H, s), 10,35 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 428,3.

Intermedio 382d:

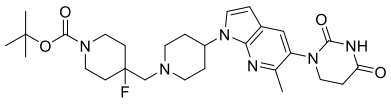
1-(6-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



2 M de H_2SO_4 ac. (8,77 ml, 17,5 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio 382c (1,50 g, 3,51 mmol) en THF (8,77 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 130 minutos. Después de enfriar a t.a., K_2CO_3 ac. sat. (20 ml), agua (60 ml) y DCM–IPA (2:1, 50 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (2:1, 2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g, 100 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,78 - 1,94 (4H, m), 1,96 - 2,31 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,62 - 2,84 (4H, m), 3,06 (2H, br d), 3,58 (1H, dt), 3,73 - 3,82 (1H, m), 4,65 - 4,79 (1H, m), 6,43 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,84 (1H, s), 10,35 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 328,2.

Intermedio 382e:

4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

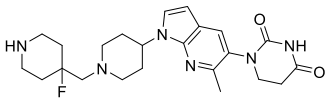


Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 382d (0,70 g, 2,14 mmol) y el Intermedio 6f (1,56 g, 4,28 mmol). 1,4-dioxano (13 ml) y DIPEA (1,12 ml, 6,41 mmol) se añadieron. La

mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 15 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. DCM (20 ml) y NH_4Cl ac. sat. (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (0,65 g, 56 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,52 - 1,69 (2H, m), 1,84 (4H, br d), 1,98 - 2,12 (2H, m), 2,36 (2H, br t), 2,43 (3H, s), 2,54 - 2,64 (2H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 2,76 - 2,85 (1H, m), 3,03 (4H, br d), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,68 - 3,83 (3H, m), 4,64 (1H, tt), 6,43 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, s), 10,34 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 543,3.

Intermedio 382f:

1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



2 M de H_2SO_4 ac. (2,75 ml, 5,50 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio 382e (596 mg, 1,10 mmol) en THF (5,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., K_2CO_3 ac. sat. (40 ml), agua (100 ml) y DCM–IPA (2:1, 60 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (2:1, 2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (486 mg, 100 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,50 - 1,66 (2H, m), 1,67 - 1,77 (2H, m), 1,84 (2H, br d), 1,91 - 2,18 (3H, m), 2,28 - 2,38 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,50 - 2,58

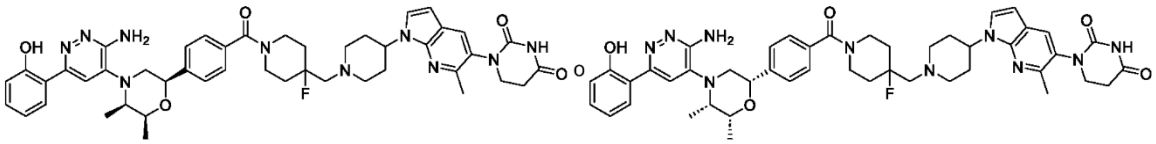
(2H, m), 2,60 - 2,88 (6H, m), 3,03 (2H, br d), 3,58 (1H, dt), 3,77 (1H, ddd), 4,59 - 4,70 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,84 (1H, s), 10,35 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,1.

EJEMPLO 382:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

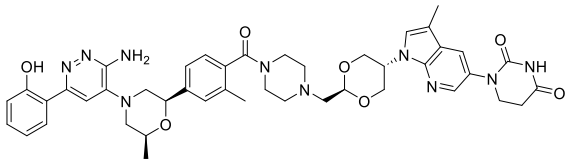


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (15,0 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 382f (14,4 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,5 mg, 75 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,58 - 2,14 (8H, m), 2,33 - 2,46 (5H, m), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,68 - 2,84 (2H, m), 2,96 - 3,29 (5H, m), 3,35 - 3,64 (3H, m), 3,72 - 3,84 (2H, m), 4,25 (1H, br s), 4,36 - 4,44 (1H, m), 4,59 - 4,70 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 6,34 (2H, br s), 6,43 (1H, d), 6,78 - 6,84 (1H, m), 6,85 - 6,90 (1H, m), 7,16 -

7,26 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,89 - 7,99 (1H, m), 10,35 (1H, s), 14,25 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 383:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

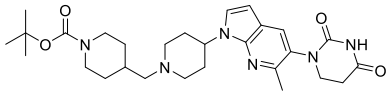


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 358f (20,4 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,6 mg, 72 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 2,23 (6H, s), 2,35 - 2,46 (2H, m), 2,50 - 2,62 (5H, m), 2,65 - 2,72 (1H, m), 2,74 (2H, t), 3,13 (2H, br s), 3,46 - 3,57 (2H, m), 3,60 - 3,72 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,04 - 4,22 (5H, m), 4,84 - 4,97 (3H, m), 6,44 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,26 - 7,36 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,92 - 7,97 (1H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,19 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 831,4.

EJEMPLO 384

Intermedio 384a:

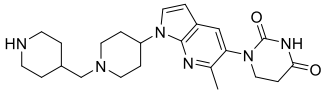
4-((4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (394 mg, 1,85 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 382d (403 mg, 1,23 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (522 mg, 2,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 minutos. $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml), 30 % de NH_4OH ac. (1 ml) y DCM (15 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de [3:1 EtOAc:EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (520 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,03 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,62 - 1,77 (3H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 1,97 - 2,15 (4H, m), 2,19 (2H, br d), 2,43 (3H, s), 2,59 - 2,85 (4H, m), 2,92 - 3,03 (2H, m), 3,58 (1H, dt), 3,77 (1H, ddd), 3,85 - 4,06 (2H, m), 4,59 - 4,72 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, s), 10,34 (1H, s).; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 525,3.

Intermedio 384b:

1-(6-metil-1-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



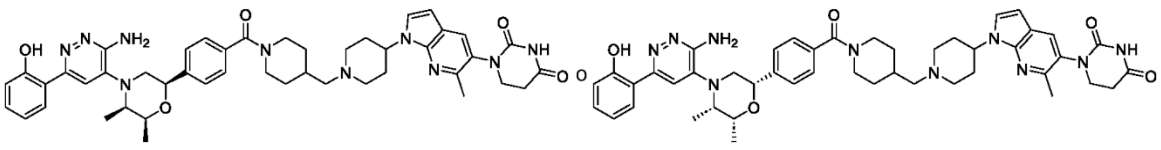
2 M de H_2SO_4 ac. (2,44 ml, 4,88 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio 384a (512 mg, 0,98 mmol) en THF (4,9 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., $NaHCO_3$ ac. sat. (30 ml), agua (10 ml) y DCM–IPA (2:1, 25 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (2:1, 2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (246 mg, 59 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,04 (2H, m), 1,47 - 1,70 (3H, m), 1,86 (2H, br s), 1,95 - 2,12 (4H, m), 2,16 (2H, br d), 2,37 - 2,48 (5H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 2,76 - 2,84 (1H, m), 2,90 (2H, br d), 2,96 (2H, br d), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,72 - 3,83 (1H, m), 4,58 - 4,73 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, s), 9,43 - 11,52 (1H, m), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 425,2.

EJEMPLO 384:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-(1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

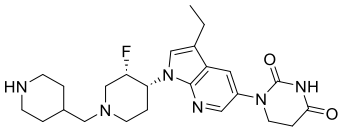


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (15,0 mg, 0,04 mmol) y del Intermedio 384b (13,8 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,6 mg, 81 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, br d), 1,02 - 1,20 (5H, m), 1,56 - 1,93 (5H, m), 1,95 - 2,17 (4H, m), 2,23 (2H, br s), 2,43 (3H, s), 2,66 - 2,87 (3H, m), 2,91 - 3,13 (4H, m), 3,41 (1H, br t), 3,51 - 3,70 (2H, m), 3,72 - 3,82 (2H, m), 4,32 - 4,59 (2H, m), 4,60 - 4,71 (1H, m), 4,72 - 4,82 (1H, m), 6,34 (2H, br s), 6,42 (1H, d), 6,78 - 6,84 (1H, m), 6,84 - 6,89 (1H, m), 7,16 - 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, br d), 7,63 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,90 - 7,97 (1H, m), 10,35 (1H, s), 14,24 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 827,5.

EJEMPLO 385

Intermedio 385a:

1-(3-etil-1-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

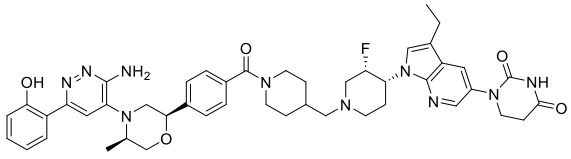


TFA (0,40 ml, 5,15 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 330d (191 mg, 0,34 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml). DCM–MeOH (3:1, 20 ml) y 5 M de K_2CO_3 ac. (30 ml) se añadieron. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con 5 M de K_2CO_3 ac. (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión

reducida para dar el compuesto del título (146 mg, 93 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,91 - 1,01 (2H, m), 1,25 - 1,29 (3H, m), 1,55 - 1,73 (3H, m), 1,76 - 1,82 (1H, m), 2,15 - 2,49 (7H, m), 2,65 - 2,73 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,91 (2H, br d), 2,97 - 3,05 (1H, m), 3,15 - 3,23 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,75 - 5,00 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, br s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 457,4.

EJEMPLO 385:

1-(1-(((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



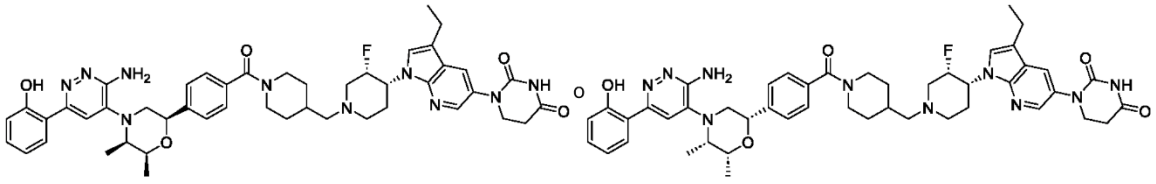
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 385a (22,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,4 mg, 56 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,99 - 1,18 (5H, m), 1,24 (3H, t), 1,56 - 1,95 (4H, m), 2,18 - 2,48 (5H, m), 2,69 (2H, q), 2,75 (3H, br t), 2,94 - 3,13 (3H, m), 3,15 - 3,27 (1H, m), 3,51 (1H, br t), 3,55 - 3,72 (1H, m), 3,75 - 3,87 (3H, m), 3,90 - 3,99 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,47 (1H, br s), 4,69 (1H, br d), 4,77 - 5,00 (2H, m), 6,39 (2H, br s), 6,82 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,35 - 7,46 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,91 - 8,00 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 386:

1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

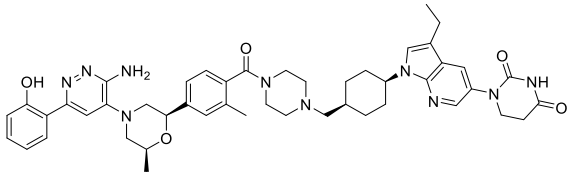
1-(1-((3*S*,4*R*)-1-((1-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 385a (21,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,4 mg, 57 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, d), 1,02 - 1,20 (5H, m), 1,26 (3H, t), 1,60 - 1,97 (4H, m), 2,18 - 2,50 (5H, m), 2,70 (2H, q), 2,74 - 2,88 (3H, m), 3,06 (3H, br dd), 3,18 - 3,30 (1H, m), 3,42 (1H, br t), 3,54 - 3,74 (1H, m), 3,75 - 3,89 (3H, m), 4,37 - 4,44 (1H, m), 4,45 - 4,56 (1H, m), 4,74 - 4,98 (3H, m), 6,39 (2H, br s), 6,83 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,38 - 7,47 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,92 - 8,01 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,42 (1H, s), 14,30 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 387:

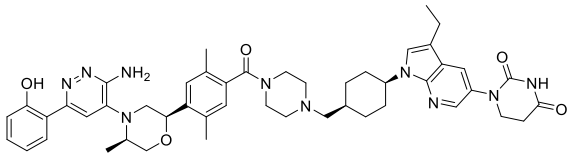
1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 373a (20,9 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (31,4 mg, 78 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,23 - 1,30 (6H, m), 1,56 - 1,83 (6H, m), 1,88 - 2,03 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,27 - 2,58 (7H, m), 2,63 - 2,72 (3H, m), 2,72 - 2,78 (2H, m), 3,11 - 3,22 (2H, m), 3,45 - 3,58 (2H, m), 3,60 - 3,76 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,18 (1H, dd), 4,56 - 4,74 (1H, m), 4,79 - 4,99 (1H, m), 6,38 - 6,50 (2H, m), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,23 (1H, ddd), 7,29 - 7,38 (2H, m), 7,55 (2H, d), 7,89 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,20 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 841,5.

EJEMPLO 388:

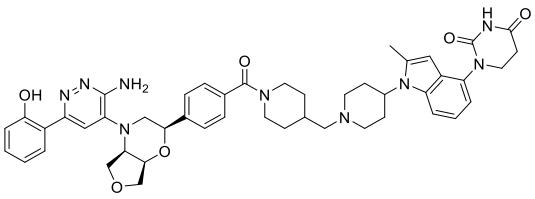
1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 373a (20,2 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (32,4 mg, 82 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 (3H, d), 1,26 (3H, t), 1,55 - 1,83 (6H, m), 1,87 - 2,03 (3H, m), 2,20 - 2,56 (12H, m), 2,69 (2H, q), 2,75 (2H, t), 2,94 - 3,06 (1H, m), 3,11 - 3,23 (2H, m), 3,43 - 3,56 (1H, m), 3,61 - 3,75 (2H, m), 3,77 - 3,86 (3H, m), 3,90 - 4,05 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,58 - 4,72 (1H, m), 4,75 - 4,84 (1H, m), 6,35 (2H, br s), 6,76 - 6,90 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,15 - 7,29 (1H, m), 7,39 - 7,59 (3H, m), 7,89 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 10,28 (1H, br s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 855,6.

EJEMPLO 389:

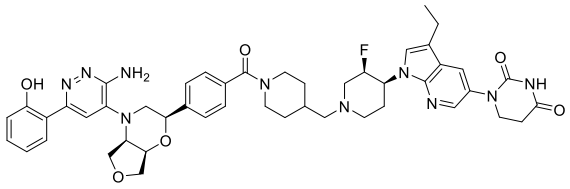
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 165a (19,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (19,4 mg, 50 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,99 - 1,20 (2H, m), 1,61 - 1,96 (5H, m), 2,06 - 2,17 (2H, m), 2,18 - 2,29 (2H, m), 2,33 - 2,48 (5H, m), 2,68 - 2,88 (3H, m), 3,00 (3H, br d), 3,23 (1H, dd), 3,46 - 3,68 (3H, m), 3,72 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,95 (1H, br t), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,17 - 4,27 (1H, m), 4,35 - 4,56 (2H, m), 4,61 (1H, t), 4,80 (1H, dd), 6,14 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,80 - 6,91 (3H, m), 7,03 (1H, t), 7,22 (1H, ddd), 7,37 - 7,42 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,50 - 7,58 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,95 (1H, dd), 10,28 (1H, s), 13,97 - 14,41 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 840,4.

EJEMPLO 390:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

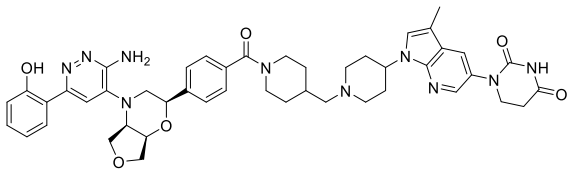


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 340e (21,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,1 mg, 67 %) como un sólido blanco

seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,00 - 1,17 (2H, m), 1,25 (3H, t), 1,54 - 1,94 (4H, m), 2,09 - 2,48 (5H, m), 2,61 - 2,90 (5H, m), 2,92 - 3,12 (2H, m), 3,14 - 3,28 (2H, m), 3,44 - 3,72 (3H, m), 3,76 - 3,87 (3H, m), 3,90 - 3,97 (1H, m), 3,98 - 4,06 (1H, m), 4,34 - 4,56 (2H, m), 4,60 (1H, t), 4,75 - 4,98 (3H, m), 6,50 (2H, s), 6,81 - 6,96 (2H, m), 7,16 - 7,29 (1H, m), 7,36 - 7,45 (3H, m), 7,54 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,90 - 8,00 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,17 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 391:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



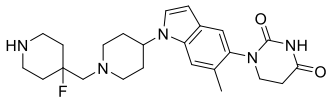
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 342a (19,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29,2 mg, 75 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,98 - 1,19 (2H, m), 1,57 - 1,91 (5H, m), 1,97 - 2,15 (4H, m), 2,17 - 2,30 (5H, m), 2,70 - 2,90 (3H, m), 2,91 - 3,16 (3H, m), 3,20 - 3,26 (1H, m), 3,46 - 3,70 (3H, m), 3,79 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,91 - 3,98 (1H, m), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,35 - 4,54 (2H, m), 4,55 - 4,67 (2H, m), 4,76 - 4,83 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,80 - 6,93 (2H, m),

7,16 - 7,27 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 841,4.

EJEMPLO 392

Intermedio 392a:

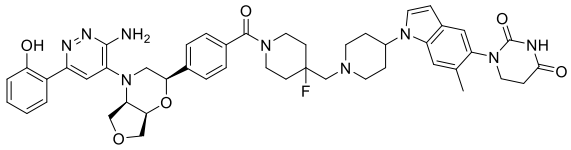
1-(1-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (4,96 ml, 19,9 mmol) a una solución del Intermedio 24a (1,08 g, 1,98 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos y se concentró a presión reducida. DCM–IPA (2:1, 15 ml) y K_2CO_3 ac. sat.–agua (4:1, 15 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM–IPA (2:1, 2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (897 mg, 102 %, que contiene 5 % en peso de IPA) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 442,3.

EJEMPLO 392:

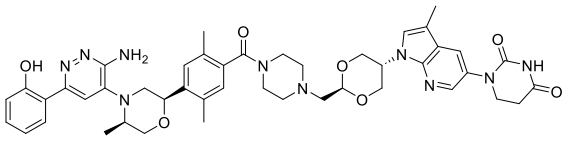
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 392a (20,3 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (23,3 mg, 59 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,60 - 2,06 (8H, m), 2,27 (3H, s), 2,41 (2H, br t), 2,56 - 2,77 (4H, m), 2,97 - 3,30 (5H, m), 3,38 - 3,63 (4H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 3,85 (1H, d), 3,91 - 3,97 (1H, m), 3,98 - 4,04 (1H, m), 4,10 - 4,37 (2H, m), 4,42 (1H, td), 4,60 (1H, t), 4,73 - 4,87 (1H, m), 6,39 (1H, d), 6,50 (2H, s), 6,79 - 6,92 (2H, m), 7,22 (1H, ddd), 7,37 - 7,49 (5H, m), 7,51 - 7,59 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 10,23 (1H, s), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 858,4.

EJEMPLO 393:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

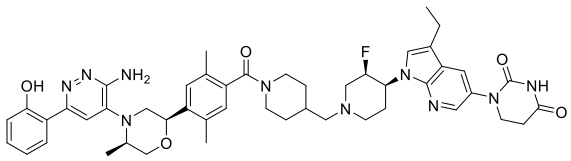


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 358f (19,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 %

de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,1 mg, 72 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, br d), 2,17 - 2,47 (11H, m), 2,51 - 2,69 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,00 (1H, br d), 3,16 (2H, br s), 3,41 - 3,57 (1H, m), 3,65 (2H, br s), 3,75 - 3,85 (3H, m), 3,89 - 4,00 (1H, m), 4,08 - 4,23 (4H, m), 4,27 (1H, br d), 4,73 - 4,81 (1H, m), 4,84 - 4,98 (2H, m), 6,34 (2H, br s), 6,81 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,45 (2H, s), 7,49 (1H, br s), 7,86 - 7,97 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,4.

EJEMPLO 394:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

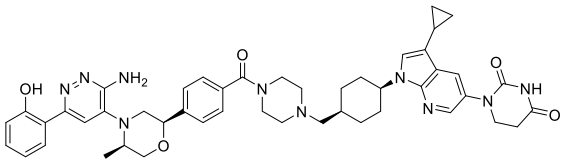


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 340e (21,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,1 mg, 63 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,17 (5H, m), 1,25 (3H, t), 1,55 - 1,71 (1H, m), 1,74 - 1,94 (3H, m), 2,13 - 2,48 (11H, m), 2,69 (2H, q), 2,73 - 2,84 (3H, m), 2,93 - 3,11 (3H, m), 3,14 - 3,25 (1H, m), 3,31 - 3,40 (1H, m), 3,42 - 3,59 (1H, m), 3,76 - 3,86 (3H, m), 3,89 - 4,01 (1H, m), 4,28 (1H, br d), 4,54 (1H, br d), 4,72 - 4,98 (3H, m), 6,34 (2H, br s), 6,77 - 6,84 (1H,

m), 6,86 (1H, br d), 6,90 - 7,05 (1H, m), 7,20 (1H, br t), 7,38 - 7,46 (2H, m), 7,47 - 7,55 (1H, m), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,25 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 873,5.

EJEMPLO 395:

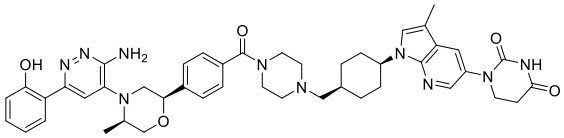
1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 217a (22,3 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 95 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (8,0 mg, 29 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0,67 (2H, br d), 0,82 - 0,91 (2H, m), 1,08 (3H, br d), 1,67 (4H, br d), 1,80 (2H, br d), 1,89 - 2,03 (4H, m), 2,35 - 2,49 (4H, m), 2,77 (2H, br t), 3,11 (1H, br d), 3,43 - 3,49 (3H, m), 3,50 - 3,57 (2H, m), 3,66 (2H, br d), 3,79 - 3,87 (3H, m), 3,96 (1H, br d), 4,30 (1H, br d), 4,64 (1H, br t), 4,72 (1H, br d), 6,38 (2H, br s), 6,84 (1H, br t), 6,88 (1H, br d), 7,23 (1H, br t), 7,44 (2H, br d), 7,52 (2H, br d), 7,58 (2H, br d), 7,91 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,98 - 14,66 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,6.

EJEMPLO 396:

1-(1-((1*S*,4*s*)-4-((4-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

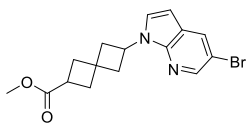


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 273e (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 258f (20,9 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 95 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (25,0 mg, 63 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,08 (3H, br d), 1,62 - 1,74 (4H, m), 1,79 (2H, br d), 1,97 (3H, br d), 2,26 (3H, s), 2,32 - 2,50 (6H, m), 2,76 (2H, t), 3,11 (1H, br d), 3,42 - 3,48 (1H, m), 3,53 (2H, br t), 3,66 (2H, br s), 3,77 - 3,88 (3H, m), 3,96 (1H, br d), 4,30 (1H, br d), 4,65 (1H, br t), 4,72 (1H, br d), 6,38(2H, br s), 6,84 (1H, br t), 6,88 (1H, d), 7,22 (1H, br t), 7,44 (2H, br d), 7,52 (1H, s), 7,55 - 7,61 (3H, m), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, br d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,27 (1H, br d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 813,7.

EJEMPLO 397

Intermedio 397a:

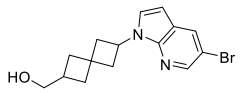
6-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 343a a partir del 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,50 g, 7,61 mmol) y 6-hidroxiespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,56 g, 9,14 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,20 g, 45 %) como una goma naranja claro. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2,27 (2H, d), 2,33 - 2,39 (1H, m), 2,43 - 2,48 (2H, m), 2,51 - 2,53 (1H, m), 2,55 (1H, d), 2,63 (1H, br dd), 3,06 - 3,20 (1H, m), 3,61 (3H, s), 5,12 (1H, t), 6,49 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,25 - 8,35 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 349,1.

Intermedio 397b:

rac-(6-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metanol

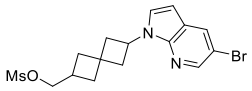


Preparado con un método análogo al Intermedio 343b a partir del Intermedio 397a (2,20 g, 6,30 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,90 g, 94 %) como un aceite espeso. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,82 (1H, dd), 1,91 (1H, dd), 2,01 - 2,07 (1H, m), 2,18 - 2,24 (1H, m), 2,28 - 2,34 (1H, m), 2,39 - 2,49 (3H, m), 2,54 -2,60 (1H, m), 3,31 - 3,39 (2H, m), 4,48 (1H, t), 5,03 - 5,19 (1H, m), 6,48 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 321,1

Intermedio 397c:

Metanosulfonato de *rac*-(6-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metilo

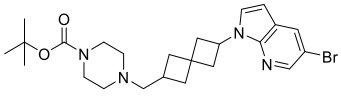
1150



Preparado con un método análogo al Intermedio 343c a partir del Intermedio 397b (1,90 g, 5,91 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (30 ml) y agua (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,30 g, 97 %) como una goma amarilla clara, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,92 (1H, dd), 2,01 (1H, dd), 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,29 - 2,36 (1H, m), 2,48 (2H, s), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,59 - 2,66 (2H, m), 3,19 (3H, s), 4,19 (2H, d), 5,13 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 399,2.

Intermedio 397d:

4-((6-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo

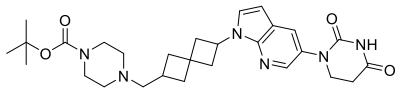


Preparado con un método análogo al Intermedio 343d a partir del Intermedio 397c (2,00 g, 5,01 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 7,51 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,60 g, 65 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,39 (9H, s), 1,41 (1H, s), 1,70 - 1,87 (2H, m), 2,13 (1H, br s), 2,24 - 2,36 (7H, m), 2,39 -

2,47 (3H, m), 2,57 - 2,65 (1H, m), 3,26 - 3,32 (4H, m), 5,05 - 5,18 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 489,2.

Intermedio 397e:

4-((6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



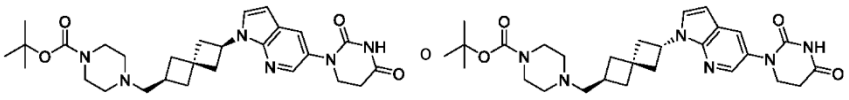
Preparado con un método análogo al Intermedio 343e a partir del Intermedio 397d (1,50 g, 3,06 mmol) y dihidropirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (0,87 g, 7,66 mmol). Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La trituración con éter dietílico (50 ml) dio el compuesto del título (0,91 g, 56 %) como un sólido marrón claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 523,3.

Intermedio 397f:

4-(((2*S*,4*s*,6*S*)-6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

4-(((2*R*,4*r*,6*R*)-6-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)espiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



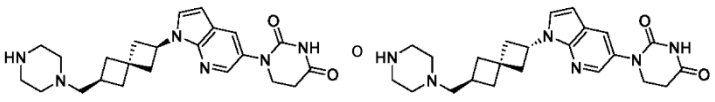
El Intermedio 397e (950 mg, 1,82 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa (ChiralPak IM 3 x 100 mm, 3 µm, isocrático 35 % de [1:1 DCM:MeOH] en agua con 0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título (166 mg, 17 %, >99 % ee) que se eluyó segundo de la columna. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,40 (9H, s), 1,71 - 1,79 (1H, m), 1,81 - 1,91 (1H, m), 2,10 - 2,19 (1H, m), 2,25 - 2,37 (7H, m), 2,38 - 2,47 (3H, m), 2,51 (2H, br s), 2,51- 2,56 (1H, m), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,34 (2H, s), 3,80 (2H, t), 5,14 (1H, quin), 6,51 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 523,6.

Intermedio 397g:

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-(piperazin-1-ilmetil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-(piperazin-1-ilmetil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



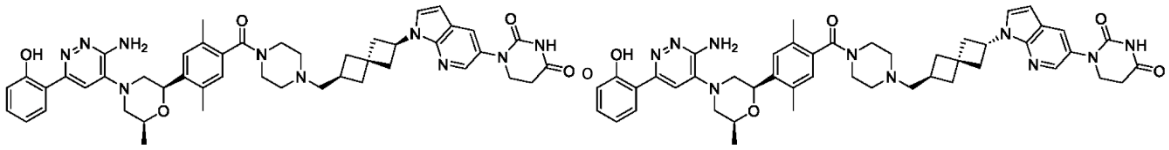
TFA (0,442 ml, 5,74 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermedio 397f (200 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho de 5 g de Porpak Rxn CX) eluyendo con 2 N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (125 mg, 77 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 423,2.

EJEMPLO 397:

1-(1-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)espiro[3.3]heptan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



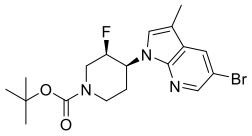
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 397g (19,5 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,0 mg, 65 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^1H NMR (DMSO-d6) δ 1,11 (3H, br d), 1,77 (1H, br d), 1,86 (1H, br dd), 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,22 - 2,36 (9H, m), 2,37 - 2,48 (7H, m), 2,54 (1H, br s), 2,62 (1H, br s), 2,76 (2H, t), 3,02 (1H, br d), 3,11 - 3,20 (2H, m), 3,44 - 3,58 (1H, m), 3,65 (2H, br s), 3,77 - 3,85 (3H, m), 3,96 (1H, br s), 4,29 (1H, br d), 4,79 (1H, br d), 5,14 (1H, quin), 6,36 (2H, br s), 6,51 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,22 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,51 (1H, br s), 7,77 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,27 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 839,7.

EJEMPLO 398

Intermedio 398a:

1154

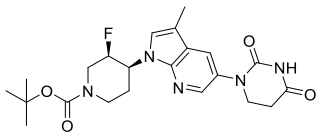
(3*R*,4*S*)-4-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 126a usando 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,69 g, 8,00 mmol) y (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,11 g, 9,60 mmol), agitando a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,82 g, 55 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,40 - 1,45 (9H, m), 1,74 - 1,81 (1H, m), 2,22 - 2,25 (3H, m), 2,25 - 2,37 (1H, m), 2,92 - 3,27 (2H, m), 4,05 - 4,43 (2H, m), 4,77 - 4,97 (1H, m), 4,99 - 5,13 (1H, m), 7,44 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,28 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 412,1.

Intermedio 398b:

(3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

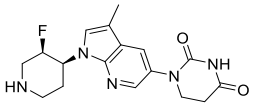


Preparado con un método análogo al Intermedio 93b usando el Intermedio 398a (1,72 g, 4,17 mmol), agitando a 90 °C durante 27 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla

se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 25 % de [10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH] en DCM) dio el compuesto del título (1,51 g, 81 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,40 - 1,46 (9H, m), 1,78 (1H, br d), 2,24 (3H, s), 2,27 - 2,38 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,16 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,10 - 4,44 (2H, m), 4,78 - 4,99 (1H, m), 5,02 - 5,18 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,1.

Intermedio 398c:

1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

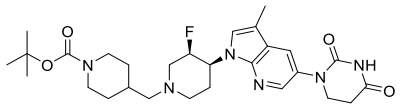


TFA (5,22 ml, 67,8 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 398b (1,51 g, 3,39 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió Et_2O y la mezcla se sonicó. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. Los líquidos se decantaron. El residuo se secó *in vacuo*. Se añadieron MeOH (20 ml) y resina de carbonato de tetraalquilamonio (3 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió DCM (10 ml). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,10 g, 94 %) como un sólido gris claro. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,69 (1H, br d), 2,15 - 2,26 (4H, m), 2,71 - 2,80 (3H, m), 2,83 - 3,01 (1H, m), 3,04 - 3,14 (1H, m), 3,14 - 3,19 (1H, m), 3,76 -

3,83 (2H, m), 4,63 - 4,83 (1H, m), 4,91 - 5,04 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 346,0.

Intermedio 398d:

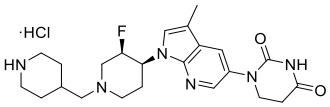
4-(((3*R*,4*S*)-4-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución del Intermedio 398c (1,10 g, 3,18 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,68 g, 3,18 mmol) en DCM (30 ml) y MeOH (3 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,01 g, 4,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeCN en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (1,39 g, 80 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d6) δ 0,95 (2H, br d), 1,38 (9H, s), 1,64 - 1,72 (3H, m), 1,76 (1H, br d), 2,16 - 2,26 (6H, m), 2,28 - 2,36 (1H, m), 2,36 - 2,43 (1H, m), 2,63 - 2,79 (4H, m), 2,96 - 3,04 (1H, m), 3,15 - 3,23 (1H, m), 3,80 (2H, t), 3,92 (2H, br d), 4,75 - 4,95 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 543,2.

Intermedio 398e:

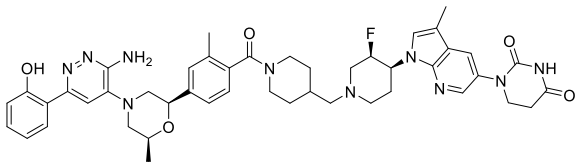
1-(1-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



TFA (3,98 ml, 51,6 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 398d (1,40 g, 2,58 mmol) en DCM (8,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió Et_2O. La mezcla resultante se sonicó y después se dejó reposar durante 30 minutos. Los líquidos se decantaron. El residuo se secó *in vacuo*. MeOH (20 ml) y 4 M de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,35 g, 95 %) como un sólido y sal de HCl (se asumieron 3 eq. de HCl basadas en la masa obtenida). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,3.

EJEMPLO 398:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

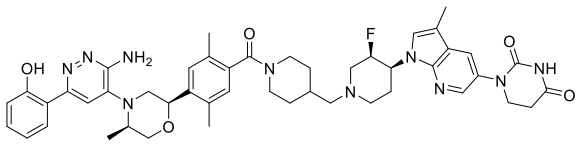


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 263e (25,2 mg, 0,06 mmol) y del Intermedio 398e (39,7 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (27,2 mg, 54 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR

(DMSO-d6) δ 1,16 - 1,42 (2H, m), 1,46 - 1,54 (3H, m), 1,79 - 1,95 (1H, m), 1,97 - 2,17 (3H, m), 2,40 - 2,47 (2H, m), 2,51 - 2,71 (4H, m), 2,73 - 2,81 (3H, m), 2,90 - 2,97 (1H, m), 2,99 - 3,03 (2H, m), 3,18 - 3,24 (1H, m), 3,38 - 3,47 (1H, m), 3,50 - 3,62 (6H, m), 3,70 - 3,84 (2H, m), 4,05 (2H, t), 4,27 - 4,39 (1H, m), 4,78 (1H, br d), 5,00 - 5,21 (3H, m), 6,69 (2H, br s), 7,08 - 7,16 (2H, m), 7,33 - 7,51 (2H, m), 7,52 - 7,63 (2H, m), 7,66 (1H, br s), 7,79 (1H, s), 8,12 - 8,24 (2H, m), 8,40 - 8,46 (1H, m), 10,62 (1H, s), 14,01 - 14,57 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 399:

1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

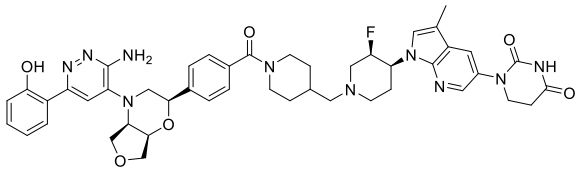


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (26,1 mg, 0,06 mmol) y del Intermedio 398e (39,7 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (33,0 mg, 64 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0,89 - 1,18 (5H, m), 1,59 - 1,71 (1H, m), 1,73 - 1,91 (3H, m), 2,19 - 2,46 (14H, m), 2,71 - 2,82 (3H, m), 2,94 - 3,08 (3H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 3,32 - 3,38 (1H, m), 3,48 - 3,55 (1H, m), 3,78 - 3,86 (3H, m), 3,90 - 4,01 (1H, m), 4,25 - 4,31 (1H, m), 4,49 - 4,59 (1H, m), 4,76 - 4,95 (3H, m), 6,34 (2H, br s), 6,70 - 6,89 (2H, m), 6,89

- 7,07 (1H, m), 7,15 - 7,24 (1H, m), 7,40 - 7,55 (3H, m), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,15 - 8,23 (1H, m), 10,38 (1H, s), 13,44 - 15,20 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,7.

EJEMPLO 400:

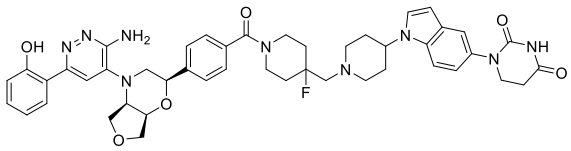
1-(1-((3*R*,4*S*)-1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (26,1 mg, 0,06 mmol) y del Intermedio 398e (39,7 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (25,1 mg, 49 %) como un sólido blanco, seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,02 - 1,17 (2H, m), 1,58 - 1,93 (4H, m), 2,24 - 2,31 (5H, m), 2,31 - 2,47 (2H, m), 2,72 - 2,86 (3H, m), 2,97 - 3,11 (2H, m), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,33 - 3,41 (2H, m), 3,52 - 3,63 (2H, m), 3,75 - 3,82 (2H, m), 3,82 - 3,89 (1H, m), 3,90 - 3,98 (1H, m), 3,98 - 4,04 (1H, m), 4,35 - 4,54 (2H, m), 4,58 - 4,66 (1H, m), 4,74 - 4,95 (3H, m), 6,50 (2H, br s), 6,79 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,37 - 7,44 (3H, m), 7,54 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,89 - 7,95 (2H, m), 8,14 - 8,20 (1H, m), 10,37 (1H, s), 13,63 - 14,71 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 401:

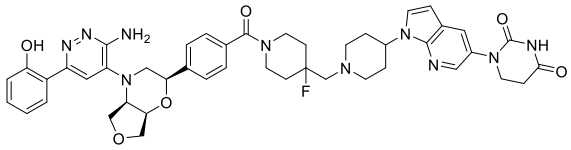
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 374a (19,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) y FSC (gradiente de elución: 80 a 100 % de EtOAc en hexanos, después 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (11,3 mg, 29 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,63 - 2,03 (8H, m), 2,41 (2H, br t), 2,58 - 2,68 (2H, m), 2,71 (2H, br t), 2,96 - 3,27 (5H, m), 3,42 - 3,60 (3H, m), 3,75 (2H, br t), 3,85 (1H, br d), 3,94 (1H, br t), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,17 - 4,38 (2H, m), 4,39 - 4,46 (1H, m), 4,58 - 4,64 (1H, m), 4,76 - 4,83 (1H, m), 6,44 (1H, br d), 6,50 (2H, br s), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,06 (1H, br d), 7,22 (1H, br t), 7,41 - 7,48 (3H, m), 7,50 - 7,58 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, br d), 10,23 (1H, s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 844,4.

EJEMPLO 402:

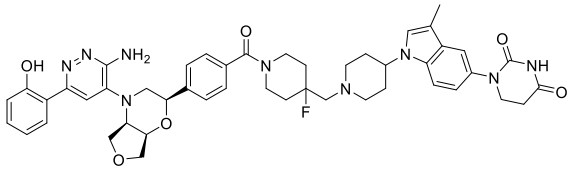
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 166c (19,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (30,1 mg, 77 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,65 - 2,16 (8H, m), 2,31 - 2,43 (2H, m), 2,55 - 2,69 (2H, m), 2,72 - 2,79 (2H, m), 2,98 - 3,29 (5H, m), 3,38 - 3,64 (3H, m), 3,79 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,90 - 4,03 (2H, m), 4,14 - 4,37 (1H, m), 4,38 - 4,46 (1H, m), 4,57 - 4,70 (2H, m), 4,80 (1H, dd), 6,43 - 6,61 (3H, m), 6,81 - 6,93 (2H, m), 7,17 - 7,27 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,03 - 14,31 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 845,5.

EJEMPLO 403:

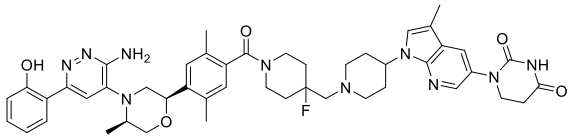
1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 287f (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 378a (22,0 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,9 mg, 68 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,61 - 2,06 (8H, m), 2,22 (3H, d), 2,32 - 2,45 (2H, m), 2,55 - 2,68 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,95 - 3,29 (5H, m), 3,36 - 3,63 (3H, m), 3,75 (2H, t), 3,85 (1H, d), 3,90 - 3,97 (1H, m), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,14 - 4,35 (2H, m), 4,37 - 4,45 (1H, m), 4,60 (1H, t), 4,72 - 4,88 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 7,22 (1H, ddd), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,41 - 7,49 (3H, m), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 10,23 (1H, s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 858,4.

EJEMPLO 404:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



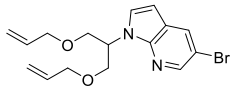
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 354g (20,0 mg, 0,05 mmol) y del Intermedio 161a (18,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,5 mg, 74 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,11 (3H, br d), 1,46 - 1,89 (5H,

m), 1,94 - 2,13 (3H, m), 2,18 - 2,43 (11H, m), 2,57 - 2,71 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,98 - 3,30 (6H, m), 3,42 - 3,61 (1H, m), 3,76 - 3,87 (3H, m), 3,91 - 4,03 (1H, m), 4,22 - 4,45 (2H, m), 4,60 (1H, br t), 4,74 - 4,89 (1H, m), 6,36 (2H, br s), 6,84 (1H, br t), 6,88 (1H, d), 6,97 - 7,10 (1H, m), 7,22 (1H, t), 7,43 - 7,59 (3H, m), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, br d), 8,18 (1H, s), 10,38 (1H, s), 14,27 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 859,4.

EJEMPLO 405

Intermedio 405a:

1-(1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-il)-5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

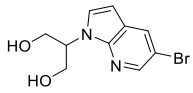


Preparado de una manera análoga al Intermedio 234a usando 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (25,0 g, 127 mmol) y 1,3-*bis*(aliloxi)propan-2-ol (49,0 g, 203 mmol), agitando a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (30,0 g, 67 %) como un líquido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,78 – 3,82 (2H, m), 3,86 – 3,89 (2H, m), 3,90 – 3,92 (4H, m), 5,05 – 5,07 (1H, m), 5,07 – 5,09 (1H, m), 5,11 – 5,12 (1H, m), 5,14 – 5,16 (1H, m), 5,17 – 5,23 (1H, m), 5,73 – 5,81 (2H, m), 6,49 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,31 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 351,0.

Intermedio 405b:

2-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol

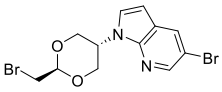
1164



Preparado con un método análogo al Intermedio 333b usando el Intermedio 405a (13,0 g, 37,0 mmol), agitando a t.a. durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. La trituración con DCM–hexanos (1:1) dio el compuesto del título (8,00 g, 80 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,76 – 3,82 (4H, t), 4,79 – 4,86 (1H, m), 4,88 – 4,93 (2H, t), 6,44 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 270,8.

Intermedio 405c:

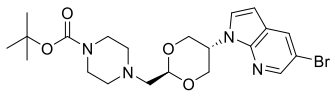
5-bromo-1-((2*r*,5*r*)-2-(bromometil)-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



El Intermedio 405b (8,00 g, 29,5 mmol) se añadió a 2-bromo-1,1-dimetoxietano (5,98 g, 35,4 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (10,2 g, 5,90 mmol) en tolueno (80 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 35 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,50 g, 4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58 (2H, d), 4,22 – 4,30 (4H, m), 4,97 – 5,02 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,35 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 374,9.

Intermedio 405d:

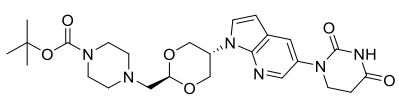
4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla del Intermedio 405c (500 mg, 1,33 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (495 mg, 2,66 mmol), DIPEA (0,581 ml, 3,32 mmol) y yoduro de potasio (662 mg, 3,99 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (450 mg, 70 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,49 (9H, s), 2,52 – 2,65 (4H, m), 2,68 – 2,74 (2H, m), 3,50 – 3,56 (4H, m), 4,22 – 4,29 (2H, m), 4,31 – 4,35 (2H, m), 4,90 – 4,97 (1H, m), 5,02 – 5,08 (1H, m), 6,45 (1H, d), 7,18 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,34 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 480,9.

Intermedio 405e:

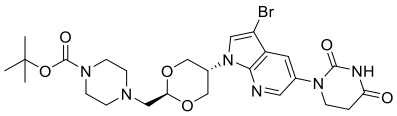
4-(((2*r*,5*r*)-5-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 333e usando el Intermedio 405d (900 mg, 1,87 mmol), agitando a 90 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 3 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (400 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 2,48 – 2,53 (3H, m), 2,55 – 2,58 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,28 – 3,33 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,16 – 4,26 (5H, m), 4,89 – 4,94 (1H, m), 4,97 – 5,04 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,68 – 7,71 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,26 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 515,3.

Intermedio 405f:

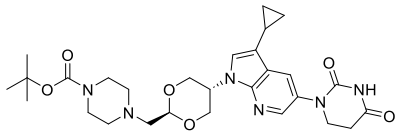
4-(((2*r*,5*r*)-5-(3-bromo-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 405e (400 mg, 0,78 mmol) se añadió a NBS (152 mg, 0,86 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (380 mg, 82 %) como un sólido marrón. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 593,4.

Intermedio 405g:

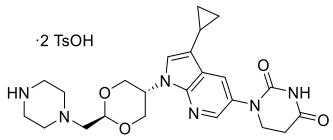
4-(((2*r*,5*r*)-5-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,3-dioxan-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Ácido ciclopropilborónico (82 mg, 0,96 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 405f (380 mg, 0,64 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (42 mg, 0,06 mmol) y K_3PO_4 (408 mg, 1,92 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y agua (0,4 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (150 mg, 42 %) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,62 – 0,64 (2H, m), 0,85 – 0,89 (2H, m), 1,14 – 1,20 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,44 – 1,47 (1H, m), 1,89 – 1,95 (1H, m), 2,43 – 2,47 (4H, m), 2,54 – 2,57 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,29 – 3,31 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,12 – 4,20 (4H, m), 4,87 – 4,95 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,97 – 8,00 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 555,3.

Intermedio 405h:

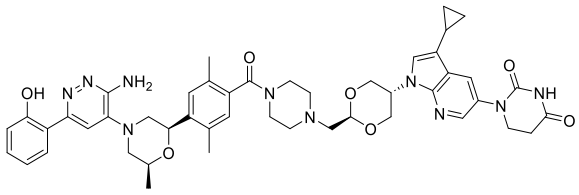
1-(3-ciclopropil-1-((2*r*,5*r*)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El Intermedio 405g (100 mg, 0,18 mmol) se añadió al ácido *p*-toluenosulfónico (47 mg, 0,27 mmol) en MeCN (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de enfriar a t.a., se añadió MTBE (3 ml). Se filtró la suspensión resultante. Los sólidos se lavaron con MTBE (1 ml) y se secaron *in vacuo* para dar el compuesto del título (70 mg, 48 %) como un sólido blanco y 2 de sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 – 0,65 (2H, m), 0,86 – 0,91 (2H, m), 1,90 – 1,96 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,77 (2H, t), 3,45 – 3,55 (6H, m), 3,74 – 3,88 (6H, m), 4,21 – 4,26 (2H, m), 4,28 – 4,34 (2H, m), 5,01 – 5,09 (1H, m), 5,19 – 5,23 (1H, m), 7,14 (4 H, d),7,45 (1H, s), 7,51(4H, d). 8,23 (1H, d), 8,95 (2H, brs),10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 455,2.

EJEMPLO 405:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 274e (16,3 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 405h (30,0 mg, 0,04 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC

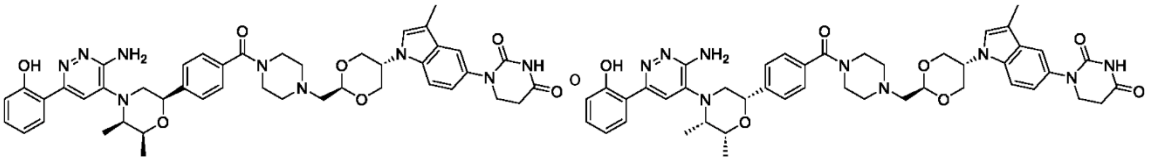
preparativa (columna: columna Xselect CSH Prep fenil-hexil OBD, 19*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: isocrático 24 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (13,6 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 – 0,65 (2H, m), 0,85 – 0,90 (2H, m), 1,22 – 1,27 (3H, d), 1,89 – 1,95 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,39 – 2,47 (3H, m), 2,55 – 2,60 (4H, m), 2,72 – 2,79 (3H, m), 3,11 – 3,18 (2H, m), 3,51 – 3,54 (2H, m), 3,62 – 3,68 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,11 – 4,20 (5H, m), 4,88 – 5,00 (3H, m), 6,43 (2H, s), 6,81 – 6,91 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,09 – 14,30 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871,4.

EJEMPLO 406:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

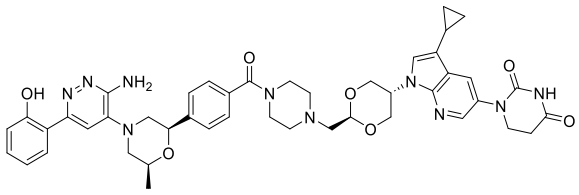


El Intermedio 261g (40,0 mg, 0,10 mmol) se añadió a una solución de HATU (36,2 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. En un matraz aparte, el Intermedio 333f (40,7 mg,

0,10 mmol) se añadió a una solución de DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Las dos soluciones se combinaron y se agitaron a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 39 a 59 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,2 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, d), 1,16 (3H, d), 2,22 (3H, s), 2,58 – 2,64 (4H, m), 2,71 – 2,76 (2H, m), 3,06 – 3,12 (1H, m), 3,33 – 3,36 (3H, m), 3,38 – 3,46 (2H, m), 3,63 – 3,67 (2H, m), 3,75 – 3,82 (3H, m), 4,06 – 4,12 (2H, m), 4,13 – 4,19 (2H, m), 4,37 – 4,44 (1H, m), 4,67 – 4,75 (1H, m), 4,76 – 4,81 (1H, m), 4,91 – 4,98 (1H, m), 6,37 (2H, s), 6,81 – 6,86 (1H, m), 6,86 – 6,93 (1H, m), 7,05 – 7,12 (1H, m), 7,17 – 7,25 (1H, m), 7,28 – 7,32 (1H, m), 7,4 – 7,46 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,93–7,97 (1H, m), 10,28 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 830,3.

EJEMPLO 407:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

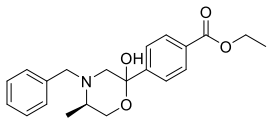


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 65e (15,3 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 405h (30,0 mg, 0,04 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: columna Xselect CSH Prep fluoro-fenil OBD, 30*150 mm, 5 µm; gradiente de elución: 15 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (29,9 mg, 90 %) como un sólido blanco y sal de ácido fórmico. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 – 0,65 (2H, m), 0,85 – 0,90 (2H, m), 1,24 – 1,28 (3H, m), 1,90 – 1,94 (1H, m), 2,52 – 2,54 (3H, m), 2,55 – 2,57 (1H, m), 2,58 – 2,61 (2H, m), 2,65 – 2,71 (1H, m), 2,78 (2H, t), 3,47 – 3,54 (2H, m), 3,55 – 3,60 (2H, m), 3,60 – 3,69 (3H, m), 3,80 – 3,84 (2H, m), 4,09 – 4,21 (5H, m), 4,88 – 4,97 (3H, m), 6,49 (2H, s), 6,85 – 6,90 (2H, m), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,40 – 7,44 (3H, m), 7,51 – 7,57 (3H, m), 7,94 – 7,97 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,41 (1H, s), 14,08 – 14,41 (1H, m), no se observó un protón unido al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 843,3.

EJEMPLO 408

Intermedio 408a:

4-((5*R*)-4-bencil-2-hidroxi-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo

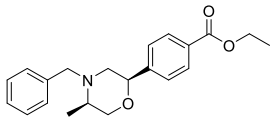


(*R*)-2-(bencilamino)propan-1-ol (3,05 g, 18,4 mmol) se añadió a una suspensión de 4-(2-bromoacetil)benzoato de etilo (5,00 g, 18,4 mmol) y K_2CO_3 (2,80 g, 20,3 mmol) en un baño de hielo mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Se retiró el

baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite naranja que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 356,5.

Intermedio 408b:

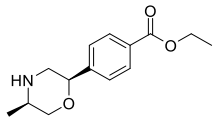
4-((2*R*,5*R*)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo



TFA (23,7 ml, 307 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 408a (5,46 g, 15,4 mmol) en DCM (23,7 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadió trietilsilano (3,68 ml, 23,1 mmol). La solución naranja resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,24 g, 24 %) como un aceite naranja. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, d), 1,30 (3H, t), 2,44 - 2,47 (1H, m), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,77 - 2,82 (1H, m), 3,53 - 3,62 (2H, m), 3,70 (1H, dd), 3,80 (1H, dd), 4,26 - 4,34 (2H, m), 4,58 (1H, dd), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,28 -7,36 (4H, m), 7,46 (2H, d), 7,90 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 340,6.

Intermedio 408c:

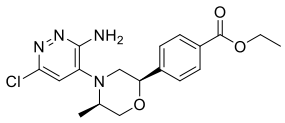
4-((2*R*,5*R*)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo



Pd/C (0,39 g, 0,18 mmol, 10 % en peso de Pd) se añadió a una solución del Intermedio 408b (1,24 g, 3,65 mmol) en metanol (12,5 ml). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,816 g, 90 %) como un aceite naranja pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, d), 1,31 (3H, t), 2,76 - 2,87 (1H, m), 2,87 - 2,96 (2H, m), 3,18 - 3,40 (1H, m), 3,55 (1H, dd), 3,70 (1H, dd), 4,30 (2H, q), 4,49 (1H, dd), 7,50 (2H, d), 7,92 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 250,2.

Intermedio 408d:

4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo

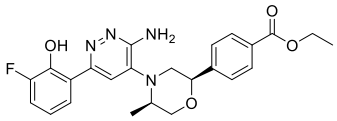


Una solución del Intermedio 408c (125 mg, 0,50 mmol) en DMSO (1,2 ml) se añadió a una mezcla agitada de fluoruro de potasio (87 mg, 1,50 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazina-3-amina (156 mg, 0,75 mmol) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 120 °C durante 40 horas. Después de enfriar a t.a., EtOAc (6 ml) y salmuera (6 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 50 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (150 mg, 79 %) como una película seca naranja. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, d), 1,33 (3H, t), 3,07 (1H, dd), 3,27 (1H, t), 3,82 (1H, d), 3,87 - 3,95 (1H, m), 4,22 (1H, dd), 4,33 (2H, q), 4,71 (1H, dd), 6,22 (2H, s), 6,92 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,97 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 377,2.

Intermedio 408e:

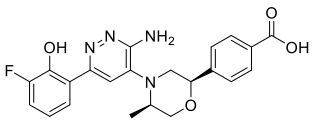
4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo



XPhos Pd G3 (112 mg, 0,13 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 408d (500 mg, 1,33 mmol), ácido (3-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (310 mg, 1,99 mmol), XPhos (63 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (1,30 g, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (410 mg, 68 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,33 (3H, t), 3,07 – 3,19 (1H, m), 3,48 – 3,50 (1H, m), 3,85 – 3,87(1H, m), 3,96 – 3,98 (1H, m), 4,27 – 4,40 (3H, m), 4,71 – 4,81 (1H, m), 6,53 (2H, s), 6,71 – 6,84 (1H, m), 7,11 – 7,24 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,61 – 7,69 (2H, m), 7,74 – 7,83 (1H, m), 7,95 – 8,04 (2H, m), 15,02 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 453,1.

Intermedio 408f:

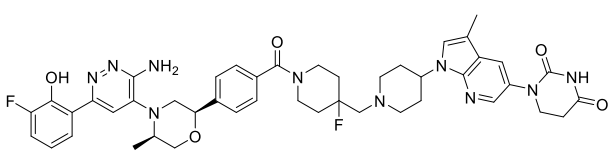
Ácido 4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoico



LiOH (106 mg, 4,42 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 408e (400 mg, 0,88 mmol) en THF (4,0 ml) y agua (4,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El agua se añadió y la mezcla se acidificó con 2 M de HCl ac. a pH 5. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (310 mg, 83 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,13 (3H, d), 3,17 – 3,26 (1H, m), 3,43 – 3,53 (1H, m), 3,85 – 3,88 (1H, d), 3,95 – 4,04 (1H, m), 4,27 – 4,35 (1H, m), 4,72 – 4,82 (1H, m), 6,81 – 7,00 (3H, m), 7,20 – 7,28 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,98 (2H, d), 13,55 (2H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 425,1.

EJEMPLO 408:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

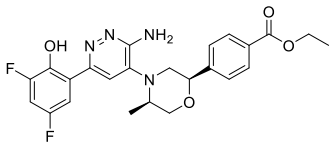


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 408f (35,0 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 161a (36,5 mg, 0,08 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna YMC-Actus Triant C18 ExRs, 30*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 42 a 62 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (25,7 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,57 – 2,02 (6H, m), 2,03 – 2,14 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, t), 2,56 – 2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,99 – 3,17 (3H, m), 3,18 – 3,31 (2H, m) 3,44 – 3,61(2H, m), 3,72 – 3,91 (3H, m), 3,92 – 4,02 (1H, m), 4,19 – 4,44 (2H, m), 4,52 – 4,66 (1H, m), 4,67 – 4,76 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,71 – 6,87 (1H, m), 7,13 – 7,26 (1H, m), 7,39 – 7,63 (6H, m), 7,81 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 15,02 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 849,4.

EJEMPLO 409

Intermedio 409a:

4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo

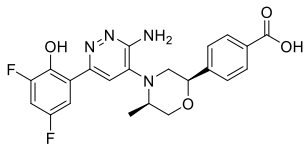


Preparado con un método análogo al Intermedio 408e usando el Intermedio 408d (500 mg, 1,33 mmol) y ácido (3,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (323 mg, 1,86 mmol), agitando a 80 °C durante 22 horas. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5

a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (500 mg, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,33 (3H, t), 3,08 – 3,15 (1H, m), 3,48 – 3,56 (1H, m), 3,85 – 3,87 (1H, d), 3,95 – 4,01 (1H, m), 4,29 – 4,36 (3H, m), 4,73 – 4,79 (1H, m), 6,60 (2H, s), 7,16 – 7,24 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,64 (2H, d), 7,74 – 7,81 (1H, m), 7,99 (2H, d), 14,87 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 471,1.

Intermedio 409b:

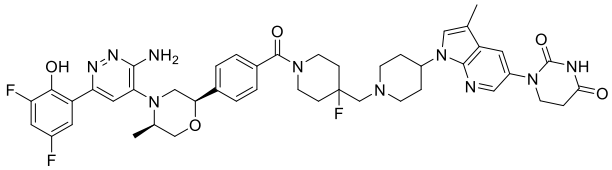
Ácido 4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoico



LiOH (127 mg, 5,31 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 409a (500 mg, 1,06 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 5 con 1 M de HCl ac. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (360 mg, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, d), 3,11 – 3,16 (1H, m), 3,47 – 3,54 (1H, m), 3,84 – 3,87 (1H, m), 3,93 – 3,99 (1H, m), 4,29 – 4,33 (1H, m), 4,72 – 4,77 (1H, m), 6,77 (2H, s), 7,22–7,33 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,6–7,65 (2H, m), 7,72–7,76 (1H, m), 7,97–8,00 (2H, m), 13,67 (2H, brs); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 443,1.

EJEMPLO 409:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

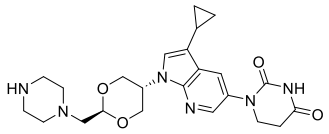


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 406 usando el Intermedio 409b (40,0 mg, 0,09 mmol) y el Intermedio 161a (40,0 mg, 0,09 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna YMC-Actus Triant C18 ExRs, 30*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 44 a 64 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,5 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (39,6 mg, 50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,67 – 1,79 (2H, m), 1,82 –1,87 (3H, m), 2,05 – 2,10 (3H, m), 2,25 (3H, s), 2,33 – 2,39 (2H, m), 2,63 (2H, d), 2,73 – 2,79 (2H, m), 3,01 – 3,14 (4H, m), 3,28– 3,31 (1H, m), 3,48 – 3,59 (2H, m), 3,78 – 3,87 (3H, m), 3,91 – 3,98 (1H, m), 4,22–4,36 (2H, m), 4,56–4,66 (1H, m), 4,68–4,73 (1H, m), 6,60 (2H, s), 7,22–7,28 (1H, m), 7,45–7,50 (3H, m), 7,55–7,6 (3H, m), 7,8–7,85 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,87 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 867,3.

EJEMPLO 410

Intermedio 410a:

1-(3-ciclopropil-1-((2*r*,5*r*)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



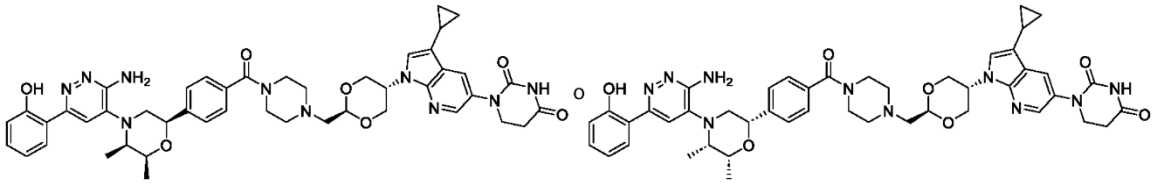
El Intermedio 405g (100 mg, 0,18 mmol) se añadió a una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (80 mg, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 – 0,65 (2H, m), 0,85 – 0,90 (2H, m), 1,90 – 1,94 (1H, m), 2,38 – 2,43 (4H, m), 2,48 (2H, d), 2,66 – 2,70 (4H, m), 2,77 (2H, t), 3,82 (2H, t), 4,11 – 4,19 (4H, m), 4,86 (1H, t), 4,90 – 4,94 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,41 (1H, s), no se observó un protón unido al nitrógeno; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 455,1.

EJEMPLO 410:

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*R*,5*R*,6*S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

o

1-(1-((2*r*,5*R*)-2-((4-(4-((2*S*,5*S*,6*R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dioxan-5-il)-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

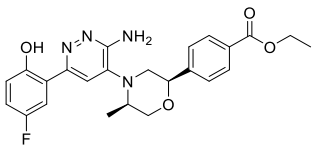


Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 261g (27,8 mg, 0,07 mmol) y del Intermedio 410a (30,0 mg, 0,07 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con 3 % de NH_4OH ac. (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge Prep fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 43 a 60 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (27,2 mg, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,61 – 0,65 (2H, m), 0,85 – 0,89 (2H, m), 0,91 – 0,94 (3H, d), 1,13 – 1,17 (3H, d), 1,89 – 1,95 (1H, m), 2,55 – 2,62 (4H, m), 2,73 – 2,79 (2H, t), 3,04 – 3,10 (1H, m), 3,30 – 3,34 (3H, m), 3,37 – 3,44 (2H, m), 3,57 – 3,68 (2H, m), 3,78 – 3,84 (3H, m), 4,11 – 4,21 (4H, m), 4,37 – 4,43 (1H, m), 4,75 – 4,80 (1H, m), 4,88 – 4,96 (2H, m), 6,38 (2H, s), 6,79 – 6,88 (2H, m), 7,19 – 7,23 (1H, m), 7,39 – 7,44 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,54 – 7,59 (2H, m), 7,92 – 7,96 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 857,3.

EJEMPLO 411

Intermedio 411a:

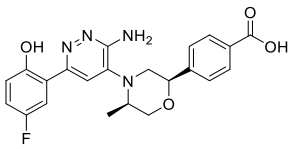
4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoato de etilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 408e usando el Intermedio 408d (500 mg, 1,33 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (310 mg, 1,99 mmol), agitando a 80 °C durante 16 horas. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (520 mg, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (3H, d), 1,31 – 1,39 (3H, m), 3,06 – 3,18 (1H, m), 3,50 – 3,53 (1H, m), 3,84 – 3,88 (1H, m), 3,90 – 4,03 (1H, m), 4,27 – 4,39 (3H, m), 4,70 – 4,82 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,84 – 6,93 (1H, m), 7,00 – 7,10 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,84 – 7,92 (1H, m), 8,00 (2H, d), 14,15 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 453,1.

Intermedio 411b:

Ácido 4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoico

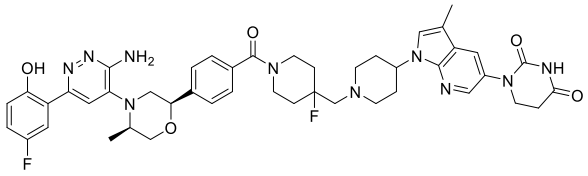


LiOH (265 mg, 11,1 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 411a (500 mg, 1,11 mmol) en agua (10 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se acidificó a pH 5 con 2 M de HCl ac. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del

título (410 mg, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 – 1,25 (3H, m), 3,34 – 3,49 (2H, m), 3,86 – 3,89 (1H, m), 3,98 – 4,13 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,72 – 4,84 (1H, m), 7,02 – 7,13 (1H, m), 7,20 – 7,29 (1H, m), 7,46 – 7,53 (1H, m), 7,54 – 7,65 (3H, m), 7,97 (2H, d), no se observaron cuatro protones unidos al heteroátomo; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 425,2.

EJEMPLO 411:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,5*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



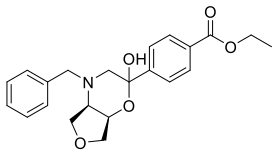
Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 411b (25,0 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 161a (26,1 mg, 0,06 mmol). Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Columna YMC-Actus Triant C18 ExRs, 30*250 mm, 5 µm; gradiente de elución: 42 a 62 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3 y 0,05 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,0 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,07 (3H, d), 1,62 – 1,79 (2H, m), 1,81 – 1,90 (3H, m), 1,99 – 2,08 (2H, m), 2,10 – 2,14 (1H, m), 2,25 (3H, d), 2,31 – 2,42 (2H, m), 2,59 – 2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,01 – 3,18 (4H, m), 3,22 – 3,32 (1H, m), 3,45 – 3,62 (2H, m), 3,78 – 3,88 (3H, m), 3,94 (1H, d), 4,25 – 4,37 (2H, m), 4,55 – 4,67 (1H, m), 4,68 – 4,75 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,84 –

6,92 (1H, m), 7,02 – 7,11 (1H, m), 7,44 – 7,53 (3H, m), 7,53 – 7,63 (3H, m), 7,88 – 7,95 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,16 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 849,3.

EJEMPLO 412

Intermedio 412a:

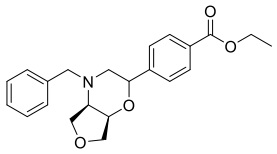
4-((4a*R*,7a*R*)-4-bencil-2-hidroxihexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de etilo



Una solución del Intermedio 287a (6,54 g, 33,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió a una suspensión de $NaHCO_3$ (2,98 g, 25,5 mmol), 4-(2-bromoacetil)benzoato de etilo (8,74 g, 32,2 mmol) y yoduro de potasio (5,35 g, 32,2 mmol) en DMF (61 ml) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas aumentando gradualmente la temperatura a 16 °C y a t.a. durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (170 ml), se lavó con 5 % de LiCl (3 x 170 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma naranja y una mezcla de diastereómeros (~7:1) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asumió rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 384,4.

Intermedio 412b:

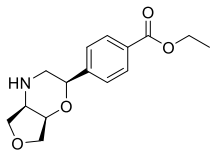
4-((4a*R*,7a*R*)-4-bencilhexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de etilo



TFA (12,4 ml, 161 mmol) se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 412a (12,4 g, 32,2 mmol) en DCM (110 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadió metil(fenil)silano (6,64 ml, 48,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C. 15 % de K_2CO_3 ac. (120 ml) se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora. Se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite naranja y una mezcla de diastereómeros (~7:1) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 368,3.

Intermedio 412c:

4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de etilo

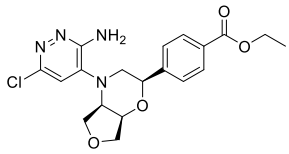


Pd/C (3,43 g, 1,61 mmol, 10 % en peso de Pd) se añadió a una solución del Intermedio 412b (11,8 g, 32,2 mmol) en MeOH (120 ml). La suspensión resultante se agitó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla

se filtró a través de una almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CPME (60 ml) a 95 °C, se enfrió a t.a. durante 1 hora, y se agitó a t.a. durante 3 horas y a 0 °C durante 1 hora. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con CPME frío (10 ml), y se secó en un flujo de nitrógeno para dar el compuesto del título (5,66 g, 63 % en 3 etapas) como un sólido blanco y un diastereómero único. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,31 (3H, t), 2,59 - 2,68 (1H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,82 (1H, br s), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,62 (1H, t), 3,72 - 3,82 (2H, m), 3,92 (1H, dd), 4,05 (1H, t), 4,30 (2H, q), 4,48 (1H, dd), 7,47 (2H, d), 7,93 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 278,2.

Intermedio 412d:

4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-cloropiridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoato de etilo

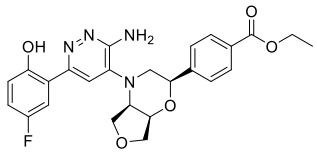


Se cargó un vial de 2 drams con el Intermedio 412c (300 mg, 1,08 mmol), fluoruro de potasio (126 mg, 2,16 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (676 mg, 3,25 mmol). Se añadió DMSO (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 30 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua–salmuera (4:1, 50 ml). Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó *in vacuo*. Los sólidos se suspendieron en DCM y se filtraron a través de una almohadilla de celite con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (346 mg, 79 %) como un sólido

marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 1,33 (3H, t), 3,21 (1H, br d), 3,28 - 3,39 (1H, m), 3,55 (1H, t), 3,81 - 3,93 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,28 - 4,39 (3H, m), 4,52 - 4,59 (1H, m), 4,80 (1H, br d), 6,34 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,98 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 405,3.

Intermedio 412e:

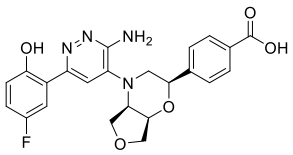
4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoato de etilo



Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 412d (330 mg, 0,82 mmol), CPhos Pd G3 (33 mg, 0,04 mmol), CPhos (18 mg, 0,04 mmol), K_2CO_3 (338 mg, 2,45 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (191 mg, 1,22 mmol). 1,4-dioxano (7,3 ml) y agua (0,8 ml) se añadieron. El vial se evacuó y se volvió a llenar con argón (3x). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) se añadió. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) y FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (300 mg, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 1,32 (3H, t), 3,23 (1H, br d), 3,47 - 3,57 (2H, m), 3,83 - 3,96 (2H, m), 3,99 - 4,05 (1H, m), 4,32 (2H, q), 4,37 - 4,47 (1H, m), 4,63 (1H, t), 4,83 (1H, br d), 6,59 (2H, s), 6,87 (1H, dd), 7,06 (1H, td), 7,54 - 7,67 (3H, m), 7,86 (1H, dd), 7,99 (2H, d), 14,00 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 481,3.

Intermedio 412f:

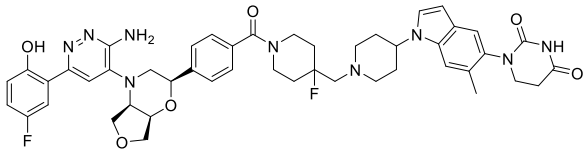
Ácido 4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoico



1,5 M de NaOH ac. (1,23 ml, 1,83 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 412e (295 mg, 0,61 mmol) en EtOH (3,7 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (5 ml). 6 M de HCl ac. (0,65 ml) se añadió gota a gota mientras se agitaba. Se formó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml), y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (224 mg, 81 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,26 (1H, br d), 3,48 - 3,59 (2H, m), 3,87 (1H, d), 3,89 - 3,96 (1H, m), 4,01 (1H, dd), 4,37 - 4,47 (1H, m), 4,57 - 4,68 (1H, m), 4,82 (1H, br d), 6,73 (2H, br s), 6,86 - 6,92 (1H, m), 7,08 (1H, td), 7,59 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, br dd), 7,97 (2H, d), 13,34 (2H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 453,3.

EJEMPLO 412:

1-(1-(1-((1-(4-((2*R*,4a*R*,7a*R*)-4-(3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1*H*-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparado con un método análogo al EJEMPLO 1 a partir del Intermedio 412f (20,0 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 392a (19,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0,1 % de FA en agua, después 30 a 90 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (26,9 mg, 68 %) como un sólido blanco seguido de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,60 - 2,04 (8H, m), 2,27 (3H, s), 2,41 (2H, br t), 2,57 - 2,80 (4H, m), 3,04 (2H, br d), 3,08 - 3,28 (3H, m), 3,35 - 3,62 (4H, m), 3,69 - 3,78 (1H, m), 3,85 (1H, br d), 3,93 (1H, br t), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,12 - 4,35 (2H, m), 4,38 - 4,45 (1H, m), 4,58 - 4,66 (1H, m), 4,78 (1H, br d), 6,39 (1H, d), 6,59 (2H, br s), 6,87 (1H, dd), 7,06 (1H, td), 7,38 - 7,42 (2H, m), 7,43 - 7,48 (3H, m), 7,55 (2H, br d), 7,63 (1H, s), 7,88 (1H, dd), 10,23 (1H, s), 14,01 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 876,4.

Ensayos de degradación de SMARCA2, SMARCA4 y PBRM1

Se usó un ensayo de inmunofluorescencia de alto rendimiento para medir los cambios en los niveles de proteínas SMARCA2, SMARCA4 y PBRM1 tras el tratamiento con el compuesto. Se sembraron 5000 células Hela en cada pocillo de una placa de 384 pocillos en 30 µl de RPMI + 10 % de FBS. Las células se incubaron con concentraciones crecientes de compuestos (respuesta a la dosis de 10 puntos de 1 nm a 31,7 µm, 0,3 % de DMSO final) durante 24 horas antes de fijarlas para análisis. Las células se incubaron con paraformaldehído (2 % de concentración final) durante 20 minutos a t.a. Después, se aspiró la placa usando un lavador de placas Biotek antes de añadir 30 µl de MeOH helado para permeabilizar las células.

Después de 5 minutos de incubación en MeOH a t.a., la placa se lavó una vez con PBS y se incubó con solución de bloqueo (PBS + 1 % de BSA + 0,3 % de Triton-X100) durante 1 h a t.a. Después del bloqueo, la placa se aspiró nuevamente y 20 µl de dilución de anticuerpo primario (SMARCA2, señalización celular núm. 11966, 1:1000; SMARCA4, señalización celular núm. 52251, 1:1000; PBRM1, betil A700-019, diluido 1:200 en solución de bloqueo) se añadió a cada pocillo y la placa se dejó a t.a. para incubar durante 2 h. Después la placa se lavó y aspiró, y 20 µl de dilución de anticuerpo secundario (cabra-anti-conejo, Invitrogen núm. A-11034; cabra-antirratón, Invitrogen núm. A-11032; Hoechst 33342; 1: 1000 en solución de bloqueo) se añadió y la placa se incubó a t.a. en la oscuridad durante 1 h. Después de un lavado final, la placa se leyó en el generador de imágenes Operetta CLS usando los canales apropiados. El porcentaje de degradación se calculó como $F_{Compuesto}$/FDMSO × 100 % (F:intensidad de fluorescencia).

Ensayo de degradación endógena de SALL4:

La línea celular de neuroblastoma, Kelly, se usó para monitorear la degradación de la proteína SALL4 endógena mediante un ensayo SDS-PAGE. Las células de Kelly se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal. Las células se separaron cada 4 días en una relación de 1/10. Para los experimentos se usaron células con menos de 10 pases.

Para el experimento, las células se sembraron en placas de 12 pocillos a 500.000 células por pocillo en un volumen final de 1 ml de medio. Al día siguiente, las células se dosificaron a 1 µm y/o 10 µm con los diferentes compuestos. Después de 24 h de tratamiento, las células se lisaron en regulador RIPA más inhibidores de cóctel de proteasas (100 µl/pocillo) durante 20 min en hielo. Los lisados se recolectaron y se centrifugaron a 10000 g durante 5 min. El sobrenadante se recolectó y se mezcló con

regulador de muestra 4X que contiene un agente reductor de muestra (25 µl), después se hirvió durante 5 min a 85c. Los lisados se almacenaron a -20 °C.

Para el análisis SDS-PAGE, las muestras se cargaron en un gel prefabricado (4-12 %), se procesaron a 150 V constantes en hielo y se transfirieron a membranas usando el programa P0 del dispositivo de transferencia rápida iBlot2 (Thermofischer). Después, las membranas se incubaron en solución de bloqueo LI-COR (Intercept) durante 30 min, después con anticuerpos primarios durante la noche a 4 °C. Después, las membranas se lavaron durante un mínimo de 30 min con 0,1 % de TBS-tween y se incubaron con anticuerpos secundarios para la detección de LI-COR (1 h diluido a 1/10000). Después de varios lavados en 0,1 % de PBS-Tween, las membranas se analizaron por el sistema de imágenes Li-COR Odyssey CLx para la detección del nivel de proteínas. Se usó GAPDH como control de carga.

Lista de reactivos

Reactivo	Fuente	Número de catálogo
Células Kelly	Sigma-Aldrich	92110411
RPMI 1640 con glutamina	Thermofischer	11875093
Tampón de lisis y extracción RIPA	Thermofischer	89900
Cóctel inhibidor de la proteasa Halt™ (100X)	Thermofischer	78430
Regulador de muestra NuPAGE™ LDS (4X)	Thermofischer	NP0007
Agente reductor de muestras NuPAGE™ (10X)	Thermofischer	NP0004
Geles de proteína NuPAGE™ 4-12 % de Bis-Tris, 1,5 mm, 15 pocillos	Thermofischer	NP0336BOX
Pilas de transferencia iBlot™ 2, nitrocelulosa, tamaño regular	Thermofischer	IB23001
Regulador de bloqueo Intercept™	LI-COR	927-60001
SALL4 anticuerpo	Proteintech	24500-1-AP
Anticuerpo GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig
Anticuerpo secundario IgG anti-conejo burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32213

Reactivo	Fuente	Número de catálogo
Anticuerpo secundario IgG antirratón burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32212

Ensayo de degradación endógena de Ikaros 1 (IKZF1):

La línea celular de leucemia, NB4, se usó para monitorear la degradación de la proteína IKZF1 endógena mediante un ensayo SDS-PAGE. Las células de NB4 se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal. Después, las células se dividieron cada 3 días en una relación de 1/10. Para los experimentos se usaron células con menos de 10 pases.

Para el experimento, las células se sembraron en placas de 12 pocillos a 1.000.000 células por pocillo en un volumen final de 1 ml de medio. Al día siguiente, las células se dosificaron a 1 µm y/o 10 µm con los diferentes compuestos. Después de 24 h de tratamiento, las células se lisaron en regulador RIPA más inhibidores de cóctel de proteasas (100 µl/pocillo) durante 20 minutos en hielo. Después se recolectaron los lisados y se centrifugaron a 10000 g durante 5 minutos. Después se recolectó el sobrenadante y se mezcló con regulador de muestra 4X que contiene un agente reductor de muestra (25 µl), después se hirvió durante 5 minutos a 85 °C. Los lisados se almacenaron a -20 °C. Para el análisis SDS-PAGE, las muestras se cargaron en un gel prefabricado (4-12 %), se procesaron a 150 V constantes en hielo y se transfirieron a membranas usando el programa P0 del dispositivo de transferencia rápida iBlot2 (Thermofischer). Después, las membranas se incubaron en solución de bloqueo LI-COR (Intercept) durante 30 minutos, después con anticuerpos primarios durante la noche a 4 °C. Después, las membranas se lavaron durante un mínimo de 30 minutos con 0,1 % de TBS-tween y se incubaron con anticuerpos secundarios para la detección de LI-COR (1 h

diluido a 1/10000). Después de varios lavados en 0,1 % de PBS-Tween, las membranas se analizan por el sistema de imágenes Li-COR Odyssey CLx para la detección del nivel de proteínas. Se usa GAPDH como control de carga.

Lista de reactivos

Reactivo	Fuente	Número de catálogo
Células NB4	DSMZ	ACC-207
RPMI 1640 con glutamina	Thermofischer	11875093
Tampón de lisis y extracción RIPA	Thermofischer	89900
Cóctel inhibidor de la proteasa Halt™ (100X)	Thermofischer	78430
Regulador de muestra NuPAGE™ LDS (4X)	Thermofischer	NP0007
Agente reductor de muestras NuPAGE™ (10X)	Thermofischer	NP0004
Geles de proteína NuPAGE™ 4-12 % de Bis-Tris, 1,5 mm, 15 pocillos	Thermofischer	NP0336BOX
Pilas de transferencia iBlot™ 2, nitrocelulosa, tamaño regular	Thermofischer	IB23001
Regulador de bloqueo Intercept™	LI-COR	927-60001
Anticuerpo IKZF1	Señalización celular	14859
Anticuerpo GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig
Anticuerpo secundario IgG anti-conejo burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32213
Anticuerpo secundario IgG antirratón burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32212

Ensayo de aclaramiento: Evaluación de la estabilidad metabólica usando microsomas hepáticos humanos (HLM, por sus siglas en inglés)

Se evaluó la estabilidad del control (fenacetina, verapamilo, diclofenaco, imiprimina, bencidamina y metoprolol) y de los compuestos de prueba usando 1 mg/ml de HLM (150 grupo de donantes mixtos de género) que contenía 1 mM de NADPH, y 1 µm de compuesto de prueba/control. Se mezclaron 222,5 µl de mezcla de HLM que contiene

1,12 mg/ml de HLM en regulador de fosfato pH 7,4 con 25 µl de 10 mm de NADPH y se precalentó a 37 °C durante 8 minutos antes de la adición de 2,5 µl de 100 µm de compuesto de prueba/control preparado en DMSO. Las alícuotas (20 µl) se eliminaron a los 0,5, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos y se inactivaron con 100 µl de solución de parada en frío (100 % de ACN con 100 nM de alprazolam, cafeína y tolbutamida como estándares internos). Las muestras se centrifugaron durante 20 minutos a 4000 rpm y 4 °C y se mezcló una alícuota de 40 µl de sobrenadante con 160 µl de agua pura para el análisis LC-MS/MS. Cada incubación se llevó a cabo en singlicato. Las áreas de pico se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos y se calculó el porcentaje (%) parental restante a partir del área pico del compuesto de prueba/control. El valor de la pendiente, k, se determinó mediante regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje de progenitores restantes vs. la curva del tiempo de incubación, usando Microsoft Excel. La vida media in vitro se calculó a partir de –(logaritmo natural (ln) de 2/k) y se convirtió en aclaramiento intrínseco *in vitro* mediante la Ecuación 1.

$$\boldsymbol{CLint\ in\ vitro} = \frac{\boldsymbol{ln2}}{\boldsymbol{t_{1/2}}} \times \frac{\boldsymbol{volumen\ de\ incubación\ (\mu L)}}{\boldsymbol{concentración\ de\ proteína\ (mg)}} \qquad \text{Ecuación 1}$$

Ensayo de Clint de hepatocitos humanos

CLint de hepatocitos humanos. El metabolismo se inicia con la adición del compuesto a la incubación de los hepatocitos, lo que da una concentración del compuesto de 1 µm con 1 X 10^6 hepatocitos/ml. Se toman muestras de la incubación a 37 °C regularmente durante 120 min en acetonitrilo frío (5:1) que contiene estándares internos. Después, las muestras se centrifugan y se diluyen 40 µl de sobrenadante con 160 µl de agua (30 µl de sobrenadante se diluyen con 180 µl de agua para los hepatocitos humanos) antes del análisis

mediante LCMSMS. El logaritmo natural del % del progenitor restante en cada punto temporal se grafica en función del tiempo hasta la vida media y, posteriormente, de Cl_{int}.

Ensayos de degradadores de luciferasa SALL-4 y AIOLOS

Líneas celulares: Las células HiBiT-IKZF3 MM.1S (obtenidas de Promega) se cultivaron en RPMI-1640 (Gibco), suplementado con 10 % de FBS y GlutaMAX (Gibco). Las células HiBiT-SALL4 SK-N-DZ (obtenidas de Promega) se cultivaron en DMEM (alto contenido de glucosa) (Gibco), suplementado con 10 % de FBS, GlutaMAX (Gibco), piruvato de sodio (1 mm) (Gibco) y 1 % de aminoácidos no esenciales (NEAA, por sus siglas en inglés) (Sigma).

Ensayo HiBit: Las placas listas para ensayo compuesto se prepararon usando dispensación acústica (Echo), al generar respuestas de dosis de medio logaritmo de 12 puntos con una concentración máxima de 30 µm. Los pocillos se volvieron a llenar con DMSO a 0,3 % de DMSO. DMSO y pomalidomida (30 µm) se usaron como controles puntuales en las placas para definir el rango de escala. Las células HiBiT-IKZF3 MM.1S y las células HiBiT-SALL4 SK-N-DZ se iniciaron a partir de crioviales en sus respectivos medios y se dispensaron en placas listas para ensayos compuestos a razón de 3000 (SALL4) o 20.000 (AIOLOS) células/pocillo usando una combinación multidrop. Posteriormente, las placas se centrifugaron durante 1 min a 300 xg y se incubaron durante 6 h a 37 °C, 5 % de CO2 en una incubadora humidificada. Los reactivos de detección lítica HiBiT (Promega) se prepararon de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadieron 5 µl/pocillo de la mezcla de detección lítica a cada placa usando una combinación multidrop. Las placas se giraron durante 1 minuto a 300 g y se colocaron en un agitador orbital a 300 rpm durante 30 min antes de leer la luminiscencia en un lector de placas Envision-1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis de datos: Las señales sin procesar se analizaron en Genedata Screener usando el método “Controles neutrales menos inhibidores” y se dibujaron curvas de dosis-respuesta usando el método de condensación “Smart Fit” para calcular los valores DC50. Los compuestos se aceptaron como activos cuando se observó una respuesta ≥ 30 %.

La citotoxicidad potencial de los PROTAC se revisó en una prueba de células alternativa en paralelo con los ensayos de degradación, lo que permitió consolidar si los IC50 generados en los ensayos de degradación representan una actividad real o si no son concluyentes debido a la citotoxicidad potencial asociada con los PROTAC.

La degradación de SMARCA2 de compuestos representativos de la descripción se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo Núm.	SMARCA2 DC_{50} (µm)	SMARCA2 $D_{máx}$ (%)
1	0,112	76,8
2	0,0171	82,6
3	0,0433	73,7
4	0,0876	71,1
5	0,0402	78,6
6	0,126	73,0
7	0,0523	76,6
8	0,455	65,0
9	0,0402	78,7
10	0,00405	83,2
11	0,0267	57,1
12	0,0255	75,5
13	0,242	72,2
14	0,147	68,3
15	0,0624	78,3

16	0,0936	71,4
17	0,0312	77,2
18	0,574	59,2
19	1,01	27,7
20	0,022	90,9
21	0,022	93,8
22	0,003	84,0
23	0,005	88,2
24	0,053	87,1
25	0,003	82,9
26	0,051	86,3
27	0,0188	86,9
28	0,015	85,3
29	0,012	87,1
30	0,0183	83,9
31	0,023	83,7
32	0,041	84,4
33	0,025	78,0
34	0,031	81,7
35	0,090	81,3
36	0,039	81,0
37	0,073	83,5
38	0,013	83,7
39	0,089	81,9
40	0,053	78,8
41	0,023	77,1
42	0,157	73,5
43	0,091	75,4
44	0,158	75,3
45	0,033	77,4
46	0,015	80,2

47	0,0241	77,0
48	0,084	74,6
49	0,007	73,5
50	0,083	70,8
51	0,182	72,5
52	0,107	72,2
53	0,094	66,5
54	0,199	75,6
55	0,083	65,8
56	0,149	67,9
57	0,038	69,4
58	0,127	70,3
59	0,073	69,4
60	0,222	63,4
61	0,002	90,4
62	0,017	83,8
63	0,041	80,6
64	0,086	77,7
65	0,004	79,3
66	0,004	88,8
67	0,0222	87,9
68	0,015	88,7
69	0,007	80,1
70	0,091	86,1
71	0,015	84,4
72	0,044	80,3
73	0,003	84,4
74	0,136	79,1
75	0,003	81,3
76	0,006	80,4
77	0,006	78,3

78	0,044	80,4
79	0,196	80,1
80	0,007	76,0
81	0,015	75,8
82	0,0140	78,0
83	0,003	79,2
84	0,091	74,9
85	0,004	77,6
86	0,022	78,2
87	0,017	73,6
88	0,023	72,1
89	0,033	74,2
90	0,277	69,6
91	0,043	72,7
92	0,165	70,3
93	0,016	84,6
94	0,007	80,9
95	0,100	74,7
96	0,239	77,8
97	0,286	74,7
98	0,070	79,3
99	0,022	87,1
100	0,029	85,9
101	0,050	74,6
102	0,052	83,6
103	0,012	85,0
104	0,109	80,5
105	0,025	74,5
106	0,192	62,1
107	0,003	87,9
108	0,007	85,0

109	0,012	75,7
110	0,121	76,3
111	0,171	74,8
112	0,022	78,1
113	0,031	75,6
114	0,121	79,0
115	0,065	71,5
116	0,051	77,2
117	0,204	72,9
118	0,023	87,9
119	0,008	84,6
120	0,022	88,3
121	0,043	72,6
122	0,169	71,1
123	0,576	66,2
124	0,034	70,5
125	0,045	88,3
126	0,059	88,4
127	0,017	82,2
128	0,043	79,4
129	0,351	80,6
130	0,021	76,0
131	0,074	72,6
132	0,003	85,9
133	0,022	77,9
134	0,001	75,6
135	0,019	78,0
136	0,040	76,2
137	0,026	73,7
138	0,025	86,3
139	0,094	84,5

140	0,073	72,5
141	0,045	74,0
142	0,073	70,1
143	0,006	66,9
144	0,023	85,0
145	0,040	88,2
146	0,034	85,1
147	0,180	72,5
148	0,173	70,5
149	0,034	77,4
150	0,085	72,5
151	0,063	82,2
152	0,015	84,5
153	0,018	86,4
154	0,082	83,1
155	0,008	83,1
156	0,188	81,7
157	0,134	81,5
158	0,044	87,3
159	0,049	83,6
160	0,023	82,7
161	0,038	86,2
162	0,024	80,9
163	0,021	83,9
164	0,016	84,7
165	0,004	83,3
166	0,024	84,4
167	0,075	83,6
168	0,018	83,0
169	0,020	80,1
170	0,022	81,0

171	0,066	78,6
172	0,051	69,6
173	0,002	85,6
174	0,069	77,2
175	0,222	55,9
176	0,078	80,3
177	0,033	89,9
178	0,003	87,9
179	0,008	88,5
180	0,028	89,6
181	0,020	87,9
182	0,069	86,0
183	0,012	84,8
184	0,010	82,8
185	0,077	63,9
186	0,037	81,1
187	0,041	77,8
188	0,020	69,8
189	0,004	87,1
190	0,006	82,7
191	0,002	82,3
192	0,016	74,8
193	0,063	72,9
194	0,024	70,0
195	0,028	72,5
196	0,014	72,4
197	0,010	88,3
198	0,032	80,8
199	0,044	77,7
200	0,028	80,6
201	0,018	74,0

202	0,097	76,6
203	0,030	87,5
204	0,056	85,6
205	0,021	86,9
206	0,002	88,6
207	0,045	85,8
208	0,035	79,9
209	0,012	73,6
210	0,010	73,2
211	0,077	73,1
212	0,012	76,2
213	0,014	73,9
214	0,037	66,9
215	0,166	75,5
216	0,029	77,5
217	0,025	83,5
218	0,021	82,5
219	0,002	82,9
220	0,014	84,4
221	0,032	82,3
222	0,023	83,2
223	0,236	72,0
224	0,015	63,5
225	0,050	77,6
226	0,014	84,0
227	0,012	88,5
228	0,017	88,8
229	0,015	87,6
230	0,016	85,0
231	0,023	87,0
232	0,030	83,7

233	0,026	79,8
234	0,020	89,6
235	0,015	84,5
236	0,019	90,5
237	0,073	73,6
238	0,298	73,2
239	0,0099	85,6
240	0,023	89,2
241	0,043	87,3
242	0,067	79,7
243	0,0062	88,2
244	0,036	81,0
245	0,065	73,8
246	0,242	81,2
247	0,053	83,9
248	0,038	65,3
249	0,071	81,5
250	0,015	86,3
251	0,459	69,6
252	0,424	66,6
253	0,289	68,0
254	0,236	68,1
255	0,133	71,6
256	0,0030	82,5
257	0,0079	80,5
258	0,019	87,6
259	0,022	79,2
260	0,035	77,3
261	0,014	92,7
262	0,017	88,1
263	0,019	89,8

264	0,021	90,9
265	0,019	91,0
266	0,033	86,1
267	0,0085	92,2
268	0,0199	85,8
269	0,018	85,7
270	0,035	83,5
271	0,016	80,8
272	0,017	83,0
273	0,022	90,6
274	0,0079	90,4
275	0,025	89,9
276	0,054	82,3
277	0,033	88,9
278	0,025	83,4
279	0,017	81,0
280	0,023	80,3
281	0,015	92,2
282	0,025	90,2
283	0,043	85,7
284	0,022	82,3
285	0,033	90,9
286	0,038	82,9
287	0,035	85,0
288	0,012	89,3
289	0,041	78,6
290	0,033	86,1
291	0,035	81,2
292	0,133	79,8
293	0,021	89,6
294	0,030	89,8

295	0,029	85,0
296	0,080	84,3
297	0,036	75,5
298	0,068	84,0
299	0,055	86,9
300	0,119	79,1
301	0,022	89,9
302	0,064	85,2
303	0,016	91,1
304	0,039	87,9
305	0,020	87,6
306	0,179	75,0
307	0,042	84,6
308	0,038	84,4
309	0,100	68,5
310	0,0073	89,5
311	0,010	89,2
312	0,029	68,8
313	0,025	66,4
314	0,018	91,1
315	0,0011	90,7
316	0,0032	84,0
317	0,0055	76,7
318	0,019	82,1
319	0,017	87,7
320	0,029	88,0
321	0,035	81,4
322	0,034	80,9
323	0,0018	92,8
324	0,053	76,2
325	0,108	64,4

326	0,041	83,5
327	0,062	80,8
328	0,015	82,8
329	0,038	70,3
330	0,088	74,4
331	0,039	63,6
332	0,032	83,3
333	0,015	81,4
334	0,003	95,6
335	0,011	91,3
336	0,028	83,6
337	0,005	60,4
338	0,023	85,8
339	0,033	69,9
340	0,026	86,4
341	0,027	84,2
342	0,012	85,1
343	0,024	84,0
344	0,033	74,3
345	0,073	68,2
346	0,013	77,8
347	0,018	85,2
348	0,014	94,0
349	0,009	90,4
350	0,021	89,3
351	0,011	89,0
352	0,019	86,7
353	0,002	96,1
354	0,011	89,6
355	0,003	93,5
356	0,010	87,4

357	0,011	92,4
358	0,010	89,0
359	0,014	90,2
360	0,006	89,8
361	0,017	91,5
362	0,013	89,6
363	0,009	90,7
364	0,017	88,4
365	0,008	91,2
366	0,014	89,9
367	0,011	87,1
368	0,028	86,5
369	0,021	84,8
370	0,023	87,3
371	0,035	89,0
372	0,010	86,6
373	0,039	84,1
374	0,021	86,1
375	0,026	85,6
376	0,008	85,1
377	0,032	86,3
378	0,062	85,1
379	0,142	81,4
380	0,037	81,0
381	0,028	79,7
382	0,045	74,8
383	0,025	73,1
384	0,028	71,6
385	0,054	66,4
386	0,208	58,6
387	0,024	82,9

388	0,030	86,2
389	0,008	74,6
390	0,026	81,8
391	0,021	78,2
392	0,021	81,2
393	0,004	90,4
394	0,026	91,2
395	0,031	88,2
396	0,028	86,8
397	0,029	85,9
398	0,072	82,6
399	0,015	90,3
400	0,036	85,1
401	0,054	78,5
402	0,031	76,1
403	0,106	78,7
404	0,014	88,1
405	0,011	85,4
406	0,044	82,2
407	0,016	79,9
408	0,028	76,2
409	0,083	76,8
410	0,018	90,6
411	0,021	83,8
412	0,030	77,6

La degradación de SMARCA4 y PBRMI de compuestos representativos de la descripción se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo Núm.	SMARCA4 DC_{50} (µm)	SMARCA4 $D_{máx-}$ (%)	PBRM1 DC_{50} (µm)	PBRM1 $D_{máx}$ (%)
3	>3,33	20,4	>3,33	48,4
4	>1,01	11,5	3,33	39,0
8	>1,01	7,5	3,33	31,0
12	>31,7	22,9	0,335	57,8
16	>1,01	19,8	>0,319	48,1
26	>1,01	11,1	0,140	62,4
31	>1,009	33,2	0,147	56,6
32	>31,67	26,2	0,318	72,3
33	>31,67	19,3	>0,319	38,9
34	>1,009	22,5	0,153	61,2
38	>0,319	29,7	0,0530	72,6
40	>1,009	26,3	>1,009	48,7
44	>1,009	22,5	>3,333	45,2
49	>0,106	10,0	>0,106	17,3
51	>1,009	17,6	>1,009	35,1
52	>3,333	9,2	0,310	55,9
53	>31,67	8,7	0,522	53,5
54	>3,333	20,1	>10,0	40,6
55	>1,009	4,8	>1,009	20,3
60	>31,67	9,9	0,642	66,9
62	>0,319	31,4	0,231	53,2
77	>0,319	20,6	>0,319	24,9
78	>1,009	23,5	>1,009	46,4
84	>3,333	19,3	>31,67	39,6
86	>0,319	26,1	0,361	57,0
91	>1,009	3,6	0,223	58,0
92	>1,009	4,3	>3,333	38,5
95	>0,319	7,7	>1,009	33,1

96	>10,0	22,6	>1,009	40,9
102	>1,009	30,9	0,613	57,6
113	>0,319	19,0	0,115	58,3
114	>3,333	23,3	0,261	72,3
122	>3,333	9,1	0,927	48,3
123	>3,333	11,4	1,209	53,4
130	>1,009	9,5	>1,009	46,6
131	>3,333	20,6	>3,333	48,5
136	>0,319	18,2	0,179	59,4
137	>1,009	9,6	>1,009	36,6
140	>31,67	11,0	>3,333	37,5
141	>3,333	9,3	>0,319	49,9
142	1,009	11,1	0,139	62,4
147	>31,67	14,1	>31,67	28,8
149	1,009	22,1	0,319	40,2
150	31,67	4,1	1,009	33,4
153	0,319	22,8	0,319	48,6
154	3,333	26,5	3,333	46,2
155	0,106	16,4	0,036	72,3
159	1,009	20,7	0,146	72,3
161	1,009	34,8	0,999	50,8
162	1,009	34,8	1,009	32,4
163	1,009	30,5	1,009	23,2
164	0,106	32,5	0,319	46,0
171	1,009	21,1	0,319	39,7
172	3,333	7,7	0,319	36,3
182	3,333	35,1	0,779	57,1
185	1,009	10,9	0,139	67,4
186	0,319	13,9	0,090	70,6
187	0,319	25,6	0,124	67,7
195	0,319	9,3	0,072	64,1

197	0,319	33,9	0,189	53,3
198	1,009	27,0	1,009	50,0
200	0,319	30,3	0,046	59,5
201	0,319	14,4	0,106	38,1
208	0,319	18,4	0,050	53,4
211	0,319	14,1	0,319	49,6
215	31,67	2,0	1,009	29,4
216	3,333	14,4	0,274	61,1
218	1,009	17,4	0,319	36,2
220	0,319	21,2	0,030	74,4
221	1,009	19,0	0,087	66,6
222	3,333	22,9	3,333	47,2
223	31,670	2,2	3,333	29,7
226	0,319	29,1	0,072	80,2
227	0,319	33,7	0,018	84,3
228	0,319	25,4	0,283	51,6
229	0,319	32,2	0,008	85,1
230	0,319	24,0	0,031	79,2
232	1,009	32,3	0,319	45,9
233	1,009	15,0	0,106	46,0
235	>31,67	13,2	0,144	57,0
242	>1,009	18,3	>1,009	34,9
245	>1,009	15,4	>1,009	31,4
246	>3,333	52,5	0,590	69,4
247	>3,333	29,6	0,559	59,7
249	>3,333	12,4	0,236	74,9
250	>0,319	13,2	0,159	65,4
252	>31,67	15,1	>1,009	42,0
253	>1,009	9,8	0,918	51,3
259	>31,67	6,1	>0,319	50,2
260	>0,319	12,3	0,433	52,5

261	>1,009	25,9	0,030	81,3
266	>1,009	14,6	0,087	80,8
269	>1,009	30,8	0,170	60,2
270	>1,009	21,5	0,129	61,3
271	>0,106	28,7	>0,319	38,1
272	>0,319	24,2	>0,319	37,2
273	>1,009	31,1	0,040	91,7
275	>31,67	15,7	>1,009	49,2
276	>31,67	3,5	>10,0	49,4
277	>31,67	3,8	1,16	56,2
278	>0,319	26,2	>0,319	45,3
281	>0,319	40,3	0,134	70,5
282	>1,009	27,9	0,063	74,8
283	>10	30,9	0,211	70,0
285	>31,67	14,9	0,360	61,7
287	>31,67	2,9	>1,009	27,4
289	>1,009	17,5	>0,319	51,8
290	>31,67	7,5	0,801	54,9
291	>1,009	13,5	>1,009	38,8
292	>31,67	23,7	>31,67	32,7
293	>1,009	8,8	0,074	84,5
294	>1,009	35,4	0,649	53,5
296	>31,67	0,5	>1,009	36,7
297	>31,67	8,8	0,617	49,1
298	>31,67	32,3	0,550	60,7
299	>31,67	0,4	>1,009	48,5
300	>1,009	17,5	0,504	53,8
301	>1,009	39,7	0,446	61,2
302	>31,67	33,7	0,226	70,6
303	>1,009	12,9	>1,009	46,8
304	>1,009	23,9	0,584	55,5

306	>3,333	12,4	0,342	67,0
307	>1,009	17,1	>1,009	43,5
309	>31,67	7,9	>3,333	20,2
314	>0,319	34,6	0,061	72,7
321	>1,009	18,3	>0,319	35,0
324	>1,009	16,6	>31,67	25,4
329	>0,319	19,8	>1,009	20,1
330	>31,67	2,5	>0,319	41,6
331	>31,67	12,5	>0,319	26,5
332	>3,333	11,4	0,118	68,0
333	>0,319	13,7	0,255	49,1
339	>31,67	6,5	>0,319	37,8
340	>31,67	22,4	>0,319	47,4
341	>31,67	15,1	0,104	75,3
342	>31,67	2,4	0,044	65,1
343	>1,009	12,2	>3,333	49,7
344	>1,009	14,4	>1,009	38,9
346	>31,67	1,2	>0,319	37,0
347	>31,67	10,9	0,075	63,6
352	>0,319	15,9	>1,009	29,2
354	>0,319	27,2	>1,009	33,2
357	>1,009	22,0	0,024	93,3
358	>31,67	-0,7	>0,319	44,5
359	>3,333	31,3	0,044	72,5
360	>1,009	15,2	>0,319	42,2
361	>3,333	26,6	0,030	77,8
362	>1,009	28,1	0,071	59,6
364	>1,009	15,2	0,053	75,6
365	>0,319	16,7	0,044	81,4
367	>1,009	9,6	0,065	65,1
368	>31,67	12,6	0,146	65,3

369	>31,67	-0,17	0,064	72,3
370	>31,67	26,7	0,065	77,0
371	>31,67	9,5	>3,333	41,0
372	>0,319	11,4	0,188	54,8
373	>31,67	9,6	>1,009	43,6
374	>1,009	30,9	>3,333	44,6
375	>1,009	17,6	>1,009	36,8
376	>0,319	17,4	0,034	66,7
377	>3,333	13,9	0,148	58,0
378	>31,67	9,1	2,00	55,3
379	>3,333	12,4	>10,0	14,2
380	>1,009	20,2	>0,319	17,4
381	>31,67	6,6	>0,319	54,1
382	>31,67	0,8	>3,333	9,6
383	>31,67	7,1	>0,319	48,9
384	>31,67	3,6	>3,333	9,7
385	>31,67	6,5	>1,009	29,3
386	>31,67	6,5	>0,319	16,4
388	>31,67	27,7	>31,67	42,6
389	>31,67	8,8	>0,106	26,4
390	>31,67	0,2	0,197	53,4
391	>31,67	-3,5	>0,319	42,3
392	>31,67	9,9	>3,333	41,0
393	>0,106	25,6	>0,106	37,0
394	>3,333	24,5	0,469	53,2
395	>3,333	22,5	0,376	78,3
396	>1,009	25,1	0,254	69,3
397	>1,009	18,9	>1,009	33,9
398	>31,67	15,4	0,213	50,0
399	>1,009	18,2	>0,319	47,9
400	>31,67	2,1	>0,319	46,4

401	>31,67	0,9	>0,319	30,0
402	>31,67	2,3	>31,67	6,7
403	>31,67	1,9	>1,009	29,6
404	>1,009	35,5	>1,009	39,8
405	>0,319	17,9	0,185	56,3
406	>31,67	7,1	0,174	53,4
407	>31,67	2,7	>0,319	46,7
408	>31,67	5,4	>1,009	33,9
409	>31,67	-2,7	>0,319	33,0
410	>31,67	5,8	0,079	69,4
411	>31,67	4,7	>1,009	35,5
412	>31,67	9,0	>3,333	24,9

En la Tabla 3 se proporciona el aclaramiento intrínseco in vitro de compuestos representativos de la descripción en microsomas hepáticos y hepatocitos humanos.

Tabla 3

Ejemplo Núm.	Aclaramiento intrínseco de microsomas hepáticos humanos *in vitro* (ul/min/mg)	Aclaramiento intrínseco de hepatocitos humanos *in vitro* (ul/min/mg) ($uL/min/1x10^6$ células)
1	<13,25	3,4
2	28,80	2,9
3	23,03	-
4	17,00	-
5	32,45	4,6
6	9,145	4,1
7	12,40	3,3
8	8,380	-
9	18,90	3,8

10	17,00	5,9
11	21,85	5,3
12	20,75	8,0
13	42,00	-
14	12,80	-
15	25,25	6,4
16	15,00	2,4
17	11,015	2,1
18	21,9	-
19	16,2	-
20	29,6	5,7
21	19,5	2,5
22	6,3	-
23	21,15	4,0
24	33,8	-
25	14,6	-
26	21,0	2,9
27	31,1	4,6
28	33,45	4,2
29	23,767	2,5
30	37,0	-
31	23,8	2,9
32	31,65	4,0
33	57,8	4,5
34	20,533	1,2
35	25,65	2,5
36	36,0	5,0

37	21,4	5,0
38	27,5	3,5
39	17,9	3,1
40	24,8	1,9
41	21,1	-
42	34,0	-
43	27,5	4,2
44	21,3	5,9
45	41,7	-
46	16,4	2,2
47	28,7	-
48	29,1	-
49	24,1	-
50	41,3	5,5
51	36,0	1,9
52	25,3	-
53	11,3	-
54	17,5	-
55	58,9	-
56	32,5	-
57	21,9	-
58	25,4	-
59	16,4	-
60	27,0	-
61	8,4	-
62	65,9	2,2
63	13,6	1,2

64	21,8	< 1
65	<3	3,1
66	11,4	< 1
67	10,8	< 1
68	22,3	-
69	13,9	< 1
70	10,5	5,0
71	13,6	< 1
72	10,2	2,9
73	24,9	< 1
74	19,1	< 1
75	<3,6	1,9
76	33,3	-
77	17,6	2,2
78	15,6	2,1
79	<3	< 1
80	20,1	2,7
81	12,4	4,0
82	6,0	< 1
83	11,5	2,6
84	<3	5,5
85	18,3	< 1
86	19,9	< 1
87	47,1	-
88	6,7	< 1
89	18,0	3,4
90	13,6	2,7

91	21,8	-
92	28,9	-
93	15,3	1,4
94	5,9	-
95	32,1	5,6
96	16,9	1,4
97	9,4	-
98	12,1	1,5
99	20,6	3,9
100	21,3	3,2
101	8,8	2,4
102	12,7	2,8
103	22,0	< 1
104	10,7	2,7
105	20,5	2,2
106	32,0	-
107	10,6	-
108	12,2	-
109	57,2	8,9
110	9,7	1,4
111	6,1	< 1
112	8,8	2,6
113	123	< 1
114	6,1	< 1
115	13,9	3,7
116	13,1	3,2
117	11,9	2,1

118	<3	5,4
119	156,9	-
120	10,8	6,2
121	184,9	-
122	<3	7,3
123	10,6	-
124	< 8,5	-
125	<3	2,1
126	35,2	5,1
127	31,0	-
128	49,2	-
129	72,0	-
130	47,7	6,8
131	12,7	-
132	19,6	-
133	17,3	< 1
134	16,8	2,3
135	<3	-
136	13,9	1,3
137	10,5	< 1
138	<16,2	3,9
139	14,2	3,4
140	59,1	-
141	21,4	3,8
142	35,3	3,7
143	<3	2,9
144	27,5	5,0

145	11,4	3,5
146	35,5	4,9
147	19,7	3,0
148	13,2	2,7
149	<3	-
150	19,5	-
151	<8,5	3,7
152	21,0	4,6
153	38,3	5,7
154	27,6	6,9
155	21,6	3,8
156	18,0	-
157	10,8	-
158	14,1	-
159	8,8	4,0
160	24,2	4,0
161	45,7	6,2
162	21,1	4,2
163	11,5	4,9
164	32,6	5,1
165	<3	-
166	92,9	10,7
167	4,2	-
168	34,8	7,5
169	60,4	-
170	33,7	-
171	23,4	-

172	70,0	-
173	23,6	-
174	40,5	-
175	56,7	-
176	17,7	7,6
177	19,1	-
178	32,9	-
179	30,1	-
180	20,3	-
181	11,3	-
182	22,5	5,3
183	16,3	6,3
184	26,9	3,3
185	21,9	-
186	11,4	4,5
187	11,8	< 1
188	12,6	-
189	14,1	-
190	10,8	-
191	18,0	-
192	14,6	< 1
193	18,4	-
194	25,1	-
195	19,2	-
196	22,8	-
197	24,9	4,4
198	15,2	2,3

199	6,8	-
200	9,8	6,5
201	14,0	-
202	11,9	-
203	33,9	8,6
204	22,9	4,4
205	21,6	4,9
206	12,9	-
207	15,1	3,1
208	35,8	8,8
209	16,1	-
210	25,1	8,5
211	53,3	-
212	18,8	6,2
213	12,5	6,3
214	6,3	-
215	5,9	-
216	28,4	-
217	<4,0	2,7
218	93,3	12,2
219	5,0	-
220	16,7	4,5
221	9,6	3,8
222	16,4	6,2
223	18,5	-
224	35,0	-
225	11,3	-

226	28,3	3,9
227	17,9	5,9
228	25,1	4,7
229	27,5	11,4
230	8,6	10,9
231	<3	6,3
232	17,1	4,0
233	27,8	5,2
234	128	-
235	15,5	6,4
236	108,2	-
237	10,2	-
238	11,5	-
239	60,6	-
240	<3	-
241	109,4	-
242	5,4	-
243	9,6	-
244	15,1	1,7
245	29,4	-
246	22,2	-
247	31,9	5,7
248	15,4	-
249	15,3	5,8
250	25,9	4,0
251	34,0	-
252	20,9	-

253	11,8	-
254	16,0	-
255	12,5	2,1
256	11,5	-
257	16,2	-
258	9,3	-
259	20,6	3,8
260	18,5	3,3
261	10,7	2,6
262	<3	-
263	<3	-
264	<3	-
265	17,8	-
266	16,7	7,1
267	19,4	5,1
268	7,6	1,1
269	11,8	3,3
270	8,5	2,6
271	26,1	7,0
272	46,4	7,6
273	13,5	2,2
274	9,8	-
275	26,3	7,3
276	29,6	-
277	15,3	4,4
278	15,2	3,1
279	17,1	4,9

280	9,9	6,4
281	32,2	-
282	14,0	< 1
283	5,7	2,8
284	4,0	4,4
285	12,5	3,3
286	10,9	3,0
287	32,8	-
288	15,2	4,9
289	17,3	-
290	16,5	5,0
291	5,9	3,6
292	5,1	-
293	12,1	2,6
294	18,2	5,0
295	9,8	< 1
296	20,1	4,1
297	10,8	2,0
298	16,6	-
299	13,2	2,8
300	10,2	-
301	9,9	3,8
302	28,7	-
303	28,9	4,0
304	13,9	3,9
305	24,3	7,4
306	12,5	-

307	31,4	6,9
308	21,5	-
309	21,5	-
310	27,2	-
311	9,6	1,8
312	15,0	-
313	103,7	-
314	8,8	2,4
315	<3	-
316	27,2	5,2
317	23,6	-
318	<7,9	3,7
319	13,6	-
320	131,5	-
321	20,2	4,5
322	<6,3	5,5
323	<3	-
324	20,4	5,1
325	97,9	-
326	<3	2,8
327	26,3	-
328	9,5	6,3
329	8,2	-
330	10,9	-
331	17,2	-
332	< 3,5	< 1
333	19,1	-

334	14,9	-
335	11,6	-
336	5,8	-
337	5,0	-
338	<3	-
339	11,2	-
340	12,1	< 1
341	16,9	< 1
342	16,7	1,7
343	14,7	4,1
344	11,7	< 1
345	8,8	-
346	30,8	-
347	16,0	< 1
348	9,6	-
349	11,8	-
350	4,1	-
351	8,9	-
352	41,9	4,0
353	31,9	-
354	31,0	7,4
355	19,2	-
356	19,1	-
357	27,8	3,1
358	32,8	4,5
359	25,8	6,7
360	28,1	3,1

361	15,6	4,2
362	16,7	< 1
363	33,7	-
364	< 5,1	< 1
365	26,2	1,5
366	<3	-
367	49,8	3,0
368	33,0	7,7
369	37,9	-
370	<13,2	3,0
371	18,7	1,4
372	63,7	-
373	<3	-
374	20,5	3,3
375	37,9	-
376	10,5	< 1
377	9,4	2,6
378	10,8	-
379	5,9	-
380	<3	< 1
381	12,5	-
382	31,5	4,0
383	27,2	-
384	10,7	-
385	38,2	-
386	30,5	-
387	< 2,4	-

388	< 4,0	1,4
389	< 4,9	-
390	48,0	-
391	18,9	-
392	16,4	< 1
393	46,4	-
394	21,1	4,3
395	5,8	-
396	17,7	-
397	25,1	-
398	18,1	5,3
399	36,6	-
400	56,5	-
401	27,3	-
402	58,0	-
403	18,3	-
404	23,5	-
405	36,7	6,5
406	21,0	-
407	17,5	1,5
408	22,0	-
409	17,8	-
410	17,2	< 1
411	19,5	2,9
412	15,6	< 1

Las actividades de degradación de SALL4 e IKZF1 de compuestos representativos de la descripción se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo Núm.	Degradador SALL4 IC50 (μm)	Degradador IKZF1 a 10 μm
1	>30	
4	>30	
10	>30	
12	>30	
16	>30	
17	>30	
20	>30	No
21	>30	No
22	>30	No
24	>30	
26	>30	No
31	>30	No
32	>30	
33	>30	No
34	>30	No
35	>30	No
36	>30	No
40	>30	
42	>30	No
45	>30	No
47	>30	No
55	>30	No
59	>30	No
60	>30	No
61	>30	No
64	>30	No

65	>30	
66	>30	No
67	>30	No
68	>30	No
70	>30	
73	>30	
75	>30	No
77	>30	No
79	>30	No
80	>30	No
81	>30	
83	>30	
88	>30	No
90	>30	
92	>30	
93	>30	No
95	>30	
98	>30	No
100	>30	
102	>30	
106	>30	No
110	>30	
116	>30	
117	>30	
119	>30	
122	>30	
123	>30	
123	>30	
125	>30	
126	>30	
127	>30	

128	>30	
129	>30	
130	>30	No
132	>30	
133	>30	
134	>30	
135	>30	
136	>30	No
137	>30	
138	>30	
144	>30	
153	>30	
160	>30	No
162	>30	
163	>30	
176	>30	
187	>30	
199	>30	
203	>30	No
225	>30	

Las actividades de degradación de SALL4 y AIOLOS de compuestos representativos de la descripción se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo Núm.	Degradador SALL4 IC50 (μm)	Degradador AIOLOS IC50 (μm)
1	>30	-
4	>30	-
10	>30	-
12	>30	-

16	>30	-
17	>30	-
20	>30	-
21	>30	-
22	>30	-
24	>30	-
26	>30	-
31	>30	-
32	>30	-
33	>30	-
34	>30	-
35	>30	-
36	>30	-
40	>30	-
42	>30	-
45	>30	-
47	>30	-
55	>30	-
59	>30	-
60	>30	-
61	>30	-
64	>30	-
65	>30	-
66	>30	-
67	>30	-
68	>30	-
70	>30	-
73	>30	-
75	>30	-
77	>30	-
79	>30	-

80	>30	-
81	>30	-
83	>30	-
88	>30	-
90	>30	-
92	>30	-
93	>30	-
95	>30	-
98	>30	-
100	>30	-
102	>30	-
106	>30	-
110	>30	>30
116	>30	-
117	>30	-
119	>30	-
122	>30	-
123	>30	-
124	>30	-
125	>30	-
126	>30	-
127	>30	-
128	>30	-
129	>30	-
130	>30	-
132	>30	-
133	>30	-
134	>30	-
135	>30	-
136	>30	-
137	>30	-

138	>30	-
144	>30	-
153	>30	-
160	>30	-
162	>30	-
163	>30	-
176	>30	-
187	>30	-
199	>30	-
203	>30	-
225	>20,9	-
237	>30	-
250	>30	>30
261	>30	>30
269	-	>30
275	>30	>30
293	>1,1	>30
303	>30	>30
304	-	>30
314	>30	>30
332	>30	>30
340	>30	>30
341	>30	>30
342	>30	>30
343	>30	>30
346	-	>30
347	>30	>30
352	>30	>30
354	>30	>30
358	>30	>30
360	>30	>30

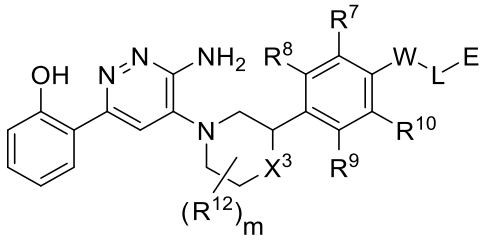
361	>30	>30
362	>30	>30
364	>30	>30
367	>30	>30
369	>30	>30
370	>30	>30
374	>30	>30
377	>30	>30
378	>30	>30
389	>30	>30
390	>30	>30
391	>30	>30
392	>30	>30
394	>30	>30
395	-	>30
397	-	>30
399	-	>30
406	-	>30
408	>30	>30
410	-	>30
411	>30	>30

Habiéndose descrito ahora completamente los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente, los expertos en la técnica comprenderán que los mismos se pueden realizar dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de los métodos, compuestos y composiciones descritos en la presente o cualquier modalidad de estos. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad.

V. Declaraciones

La presente descripción también proporciona las siguientes Declaraciones.

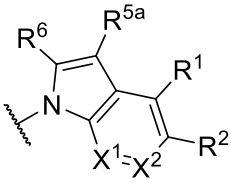
Declaración 1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

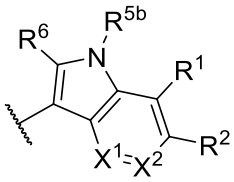
en donde:

E es:



E-1

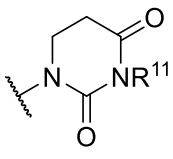
o



E-2

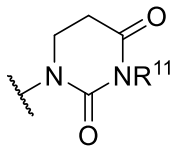
;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

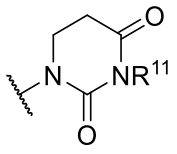
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

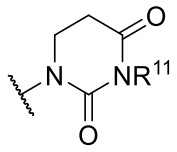
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

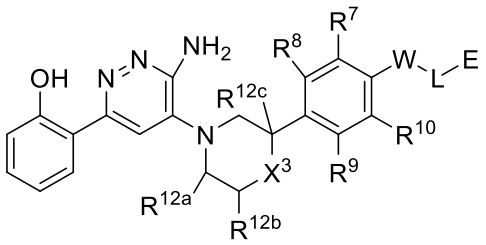
R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6); y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

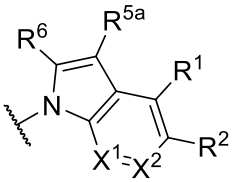
Declaración 2. Un compuesto que tiene la Fórmula (IA), o sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



(IA),

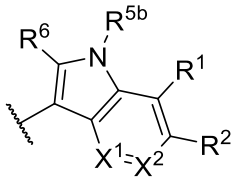
en donde:

E es:



E-1

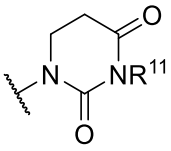
o



E-2

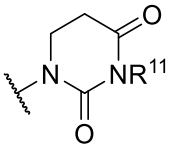
;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

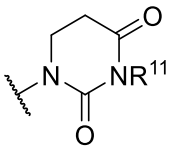
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o



;

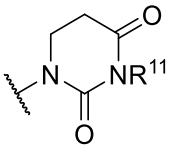
con las condiciones:

(i) cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^2 es:



; y

(ii) cuando R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6), entonces R^1 es:



;

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6)-O-P(=O)-$(OH)_2$;

X^1 es CR^3 o N;

R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

X^2 es CR^4 o N;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno o ciano; y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6);

R^{5b} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o ciano;

X^3 es $-(CR^{13a}R^{13b})_n-$ u -O-;

n es 0 o 1

cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6);

L es $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, en donde G^1 se une a W;

G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^2 es alquilenilo (C_1-C_6), -C(=O)-, o un enlace directo;

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano; o cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

G^4 es alquilenilo (C_1-C_6) o un enlace directo;

W es -C(=O)-, -CH_2-, o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

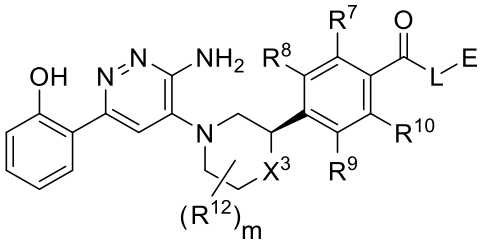
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos; o

R^{12a} y R^{12b} tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido; y

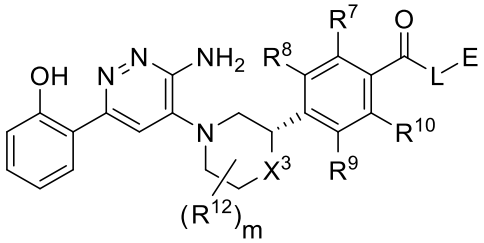
R^{12c} es hidrógeno o halógeno.

Declaración 3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 1 que tiene la Fórmula (II):



(II).

Declaración 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 1 que tiene la Fórmula (III):



(III).

Declaración 5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-4, en donde X^3 es -($CR^{13a}R^{13b}$)-.

Declaración 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 5, en donde R^{13a} y R^{13b} son hidrógeno.

Declaración 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 5, en donde R^{13a} y R^{13b} son fluoro.

Declaración 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 5, en donde R^{13a} es metilo o metoxi; y R^{13b} es hidrógeno.

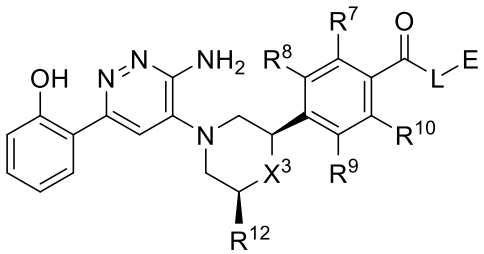
Declaración 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-4, en donde X^3 es -O-.

Declaración 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1 o 3-9, en donde m es 0.

Declaración 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1 o 3-9, en donde m es 2.

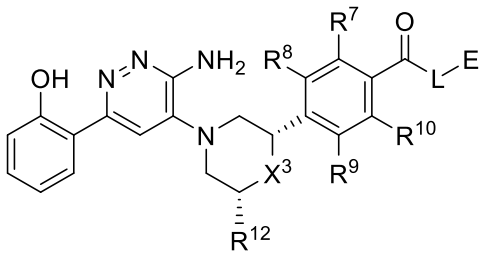
Declaración 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1 o 3-9, en donde m es 1.

Declaración 13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 12 que tiene la Fórmula (IV):



(IV).

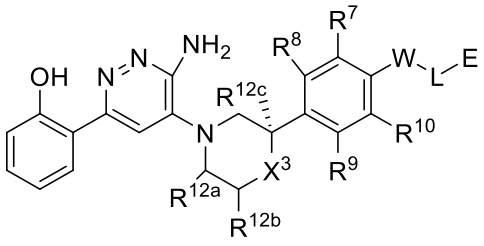
Declaración 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 12 que tiene la Fórmula (V):



(V).

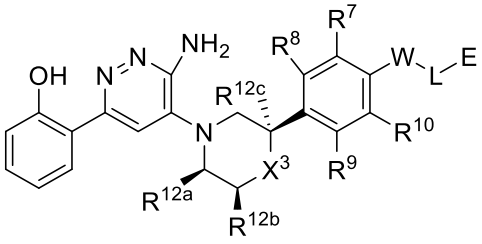
Declaración 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 12-14, en donde cada R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi.

Declaración 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2, que tiene la Fórmula (VIII):



(VIII).

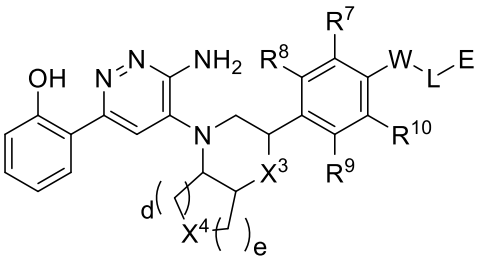
Declaración 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 2 o 16, que tiene la Fórmula (IX):



(IX).

Declaración 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 2 o 16-17, en donde R^{12a} es hidrógeno y R^{12b} es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o metoxi.

Declaración 19. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2 que tiene la Fórmula (X):



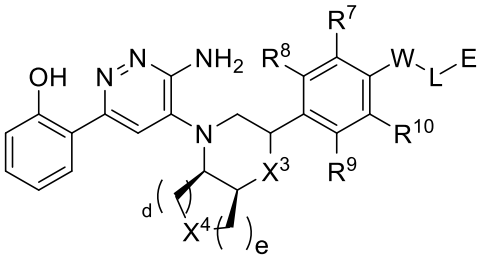
(X)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Declaración 20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2 que tiene la Fórmula (XI):



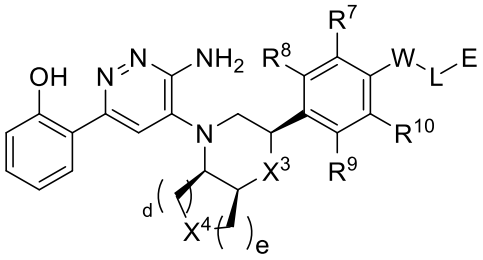
(XI)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Declaración 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2 que tiene la Fórmula (XII):



(XII)

en donde:

X^4 es O; y

d y e son independientemente 1 o 2.

Declaración 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-21, en donde E es E-1.

Declaración 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es hidrógeno.

Declaración 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano.

Declaración 25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 24, en donde R^{5a} es metilo, etilo, isopropilo o -CF_3.

Declaración 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Declaración 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 26, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Declaración 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros

opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es ciano.

Declaración 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 22, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-21, en donde E es E-2.

Declaración 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 32, en donde R^{5b} es hidrógeno.

Declaración 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 32, en donde R^{5b} es alquilo (C_1-C_6).

Declaración 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 34, en donde R^{5b} es metilo.

Declaración 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 32, en donde R^{5b} es cicloalquilo (C_3-C_6).

Declaración 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 36, en donde R^{5b} es ciclopropilo o ciclobutilo.

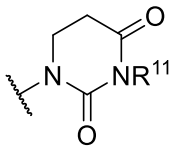
Declaración 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-37, en donde R^6 es hidrógeno.

Declaración 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-37, en donde R^6 es alquilo (C_1-C_6).

Declaración 40. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-37, en donde R^6 es ciano.

Declaración 41. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-40, en donde:

R^1 es:



; y

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

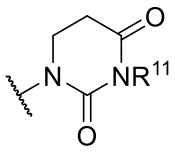
Declaración 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 41, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 42, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Declaración 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 41-43, en donde R^{11} es hidrógeno.

Declaración 45. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-40, en donde:

R^2 es:



; y

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alcoxi (C_1-C_6).

Declaración 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 45, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 45, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro, o metilo.

Declaración 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 45-47, en donde R^{11} es hidrógeno.

Declaración 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-48, en donde X^1 es CR^3.

Declaración 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 49, en donde R^3 es hidrógeno.

Declaración 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 49, en donde R^3 es halógeno.

Declaración 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 51, en donde R^3 es fluoro.

Declaración 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 49, en donde R^3 es alquilo (C_1-C_6).

Declaración 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 53, en donde R^3 es metilo.

Declaración 55. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-48, en donde X^1 es N.

Declaración 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-55, en donde X^2 es CR^4.

Declaración 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 56, en donde R^4 es hidrógeno.

Declaración 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 56, en donde R^4 es halógeno.

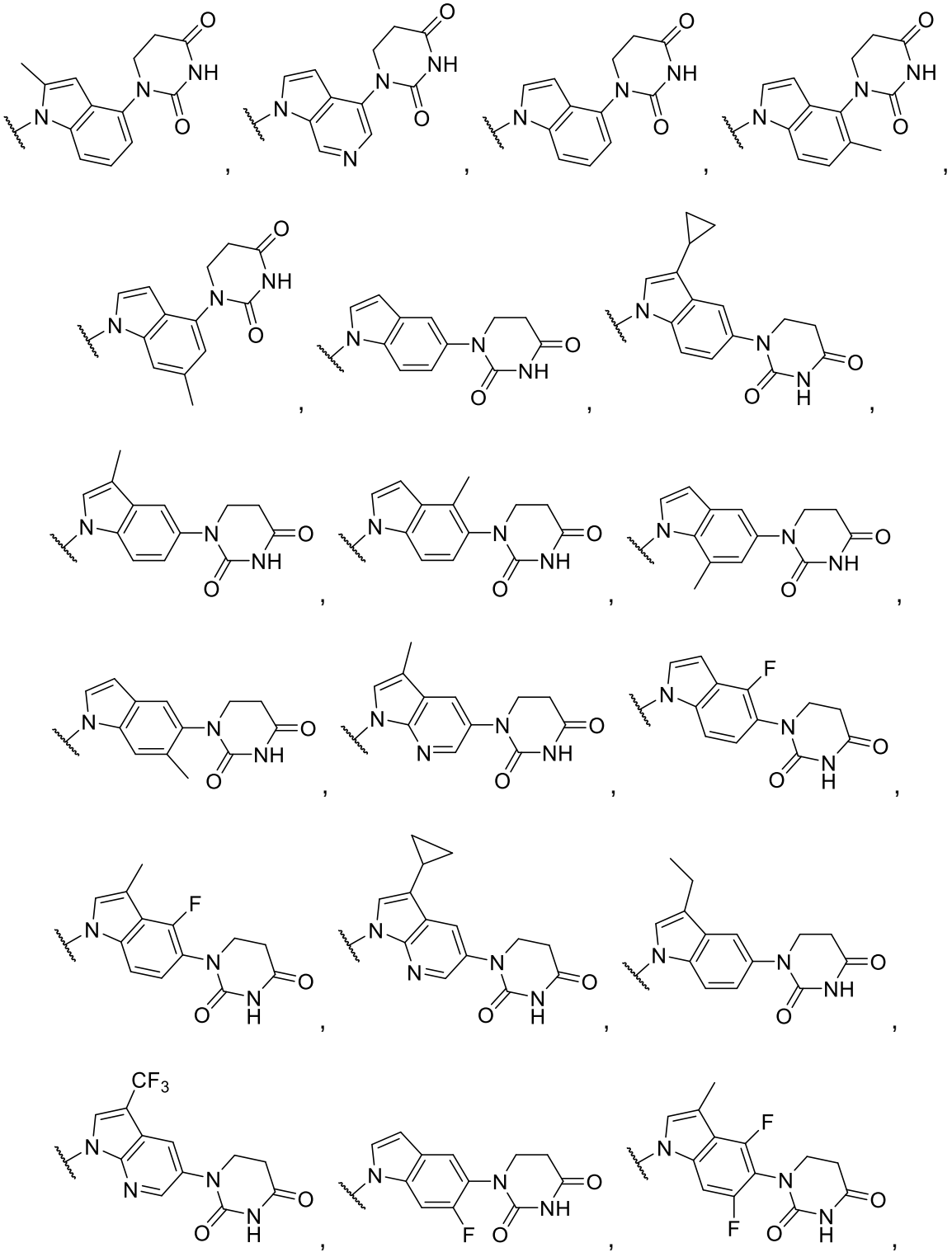
Declaración 59. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 58, en donde R^4 es fluoro.

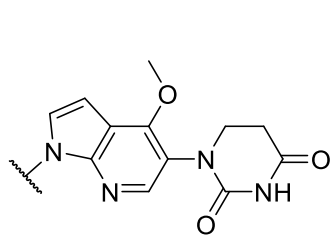
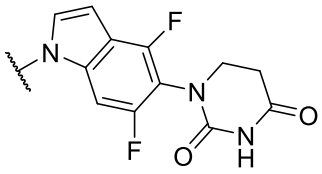
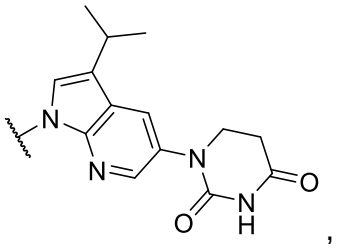
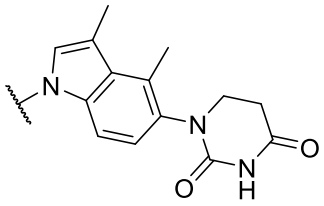
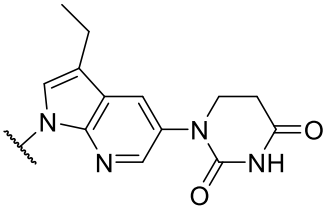
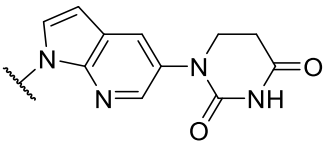
Declaración 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 56, en donde R^4 es alquilo (C_1-C_6).

Declaración 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 60, en donde R^4 es metilo.

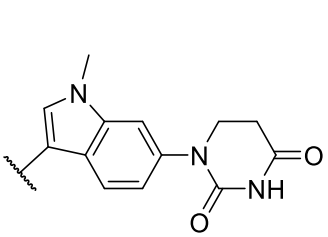
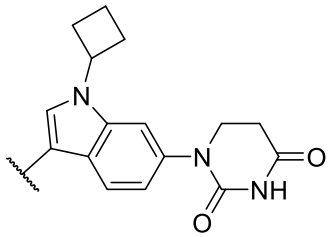
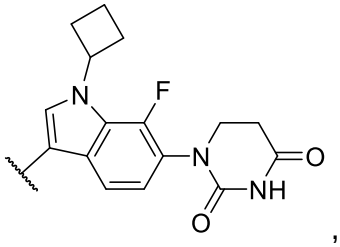
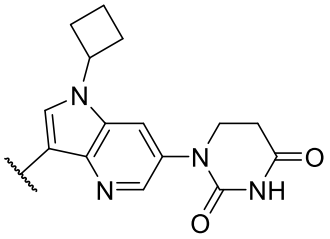
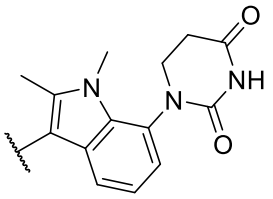
Declaración 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-55, en donde X^2 es N.

Declaración 63. El compuesto de la Declaración 22, en donde E-1 es:




,

,

,

,

, o

.

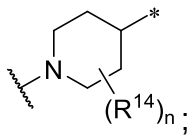
Declaración 64. El compuesto de la Declaración 32, en donde E-2 es:


,

,

,

, o

.

Declaración 65. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-64, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Declaración 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 65, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

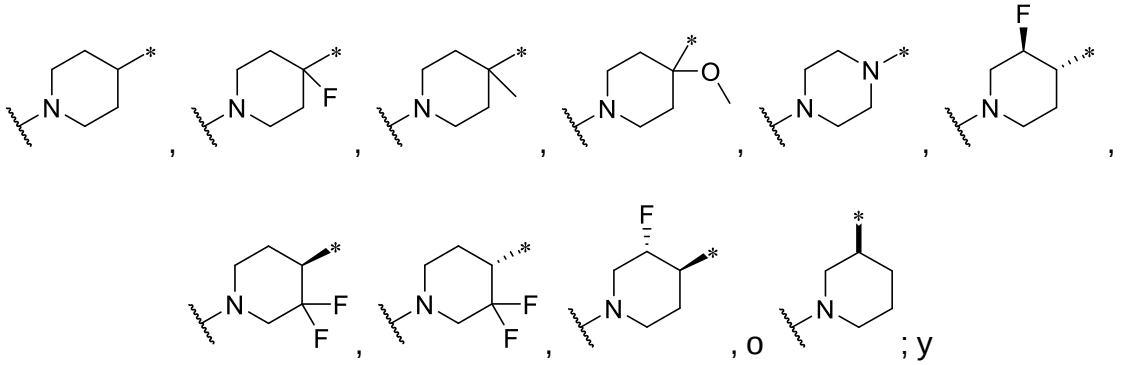
n es 0, 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Declaración 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 66, en donde n es 0.

Declaración 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 66, en donde R^{14} es fluoro, metilo, o metoxi; y n es 1, o 2.

Declaración 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 65, en donde G^1 es:



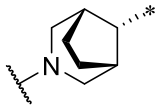
; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Declaración 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-64, en donde G^1 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Declaración 71. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-64, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Declaración 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 71, en donde G^1 es:



; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Declaración 73. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-72, en donde G^2 es un enlace directo.

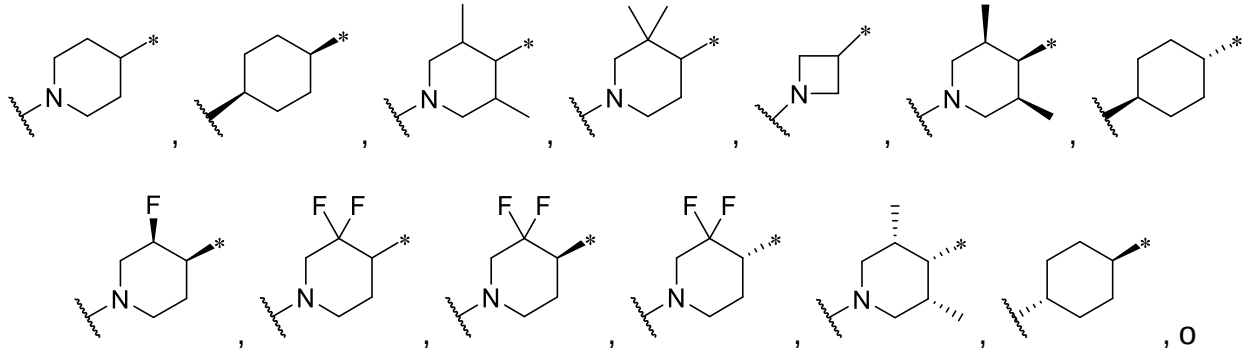
Declaración 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-72, en donde G^2 es alquilenilo (C_1-C_6).

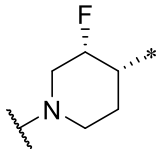
Declaración 75. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 74, en donde G^2 es $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

Declaración 76. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 1-68, en donde G^2 es –C(=O)-.

Declaración 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1 o 3-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Declaración 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 77, en donde G^3 es:


, o

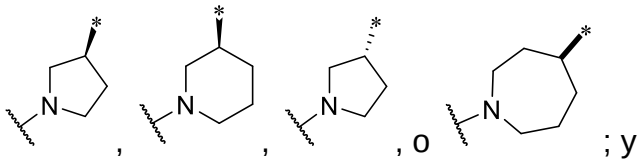

; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 79. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 2-9 o 18-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres

sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

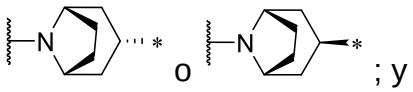
Declaración 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 79, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-76, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

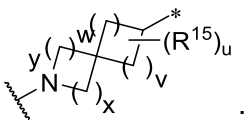
Declaración 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 81, en donde G^3 es:



el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 81, en donde:

G^3 es:



;

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano;

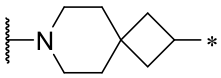
u es 0, 1, 2, o 3;

v, w, x, y t son independientemente 1, 2, o 3; y

el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 83, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Declaración 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 84, en donde G^3 es:



; y

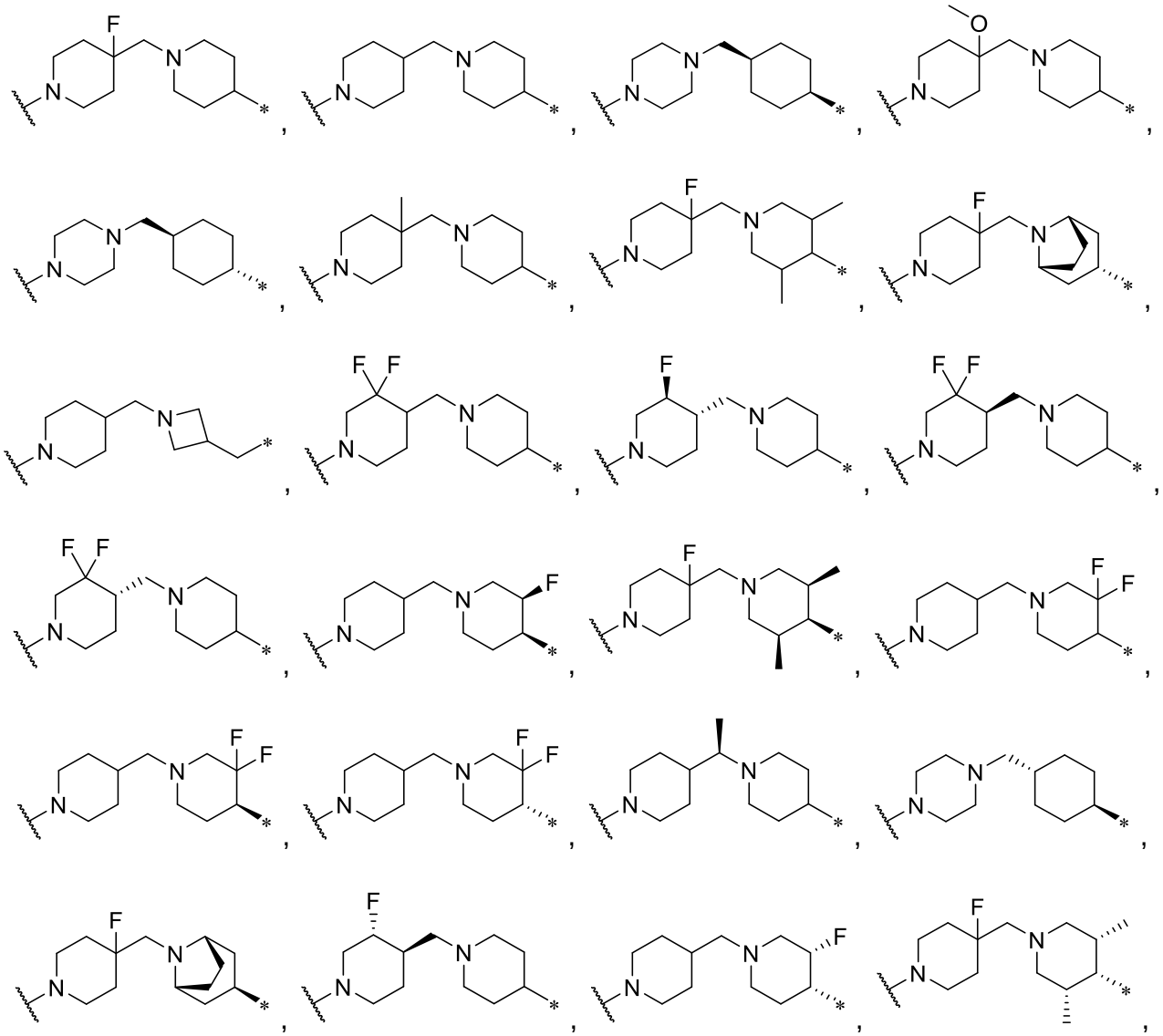
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

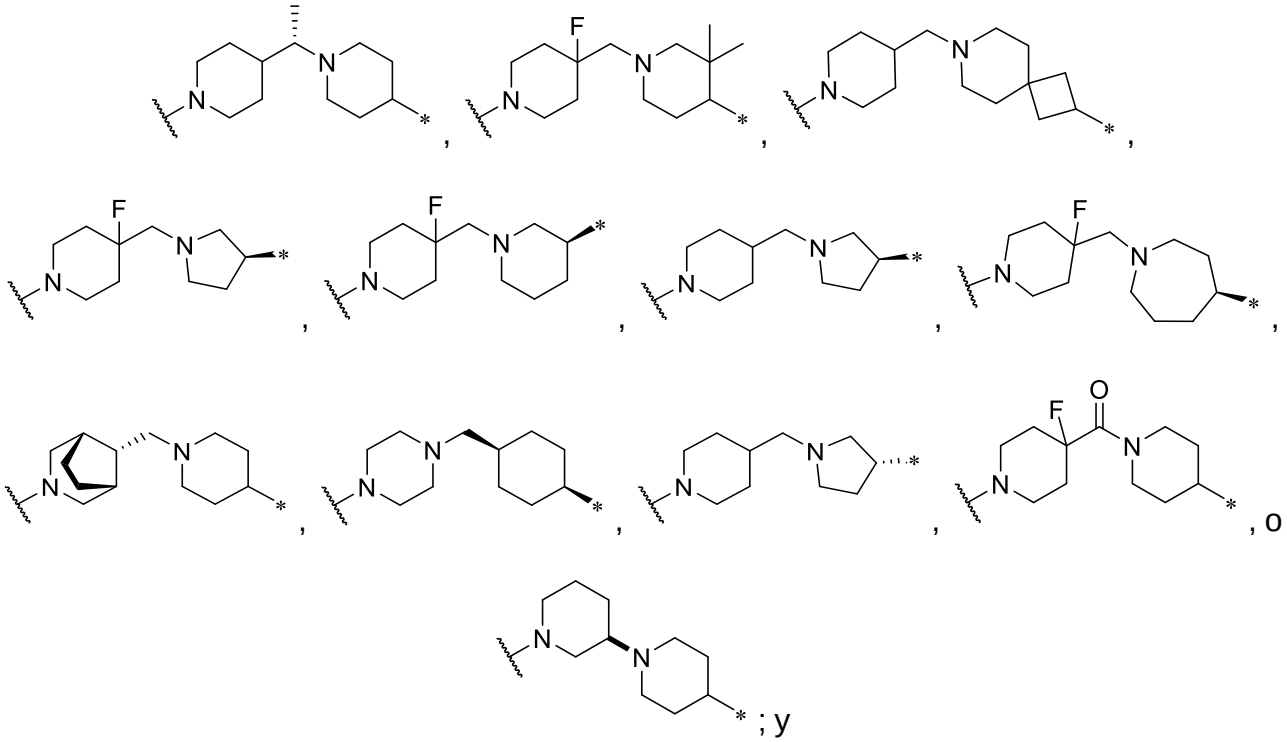
Declaración 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-76, en donde G^3 es cicloalquilenilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), o ciano.

Declaración 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-86, en donde G^4 es alquilenilo (C_1-C_6).

Declaración 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-86, en donde G^4 es un enlace directo.

Declaración 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Declaraciones 1-64, en donde L es:





el enlace marcado con un "*" se une a E.

Declaración 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-89, en donde R^7 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos.

Declaración 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 90, en donde R^7 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 91, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Declaración 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 90-92, en donde R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 94. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-89, en donde R^8 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos.

Declaración 95. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 94, en donde R^8 es halógeno o alquilo (C_1-C_6).

Declaración 96. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 95, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Declaración 97. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 94-96, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 98. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-89, en donde R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos.

Declaración 99. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 98, en donde R^9 es halógeno.

Declaración 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 99, en donde R^9 es fluoro.

Declaración 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 98-100, en donde R^7, R^8, y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 102. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-89, en donde R^{10} es halógeno, alquilo

(C_1-C_6), ciano, o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres halógenos.

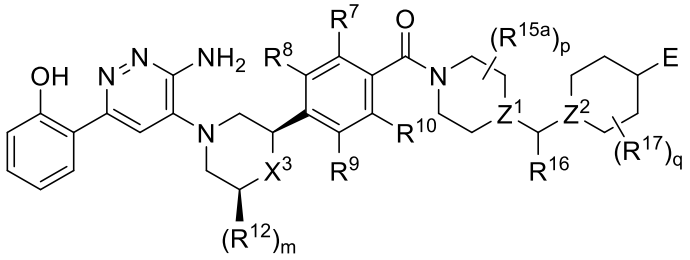
Declaración 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 102, en donde R^{10} es halógeno.

Declaración 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 103, en donde R^{10} es fluoro.

Declaración 105. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 102-104, en donde R^7, R^8, y R^9 son hidrógeno.

Declaración 106. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-89, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 107. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1, 5-9, 63, o 64, que tiene la Fórmula (VI):



(VI),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

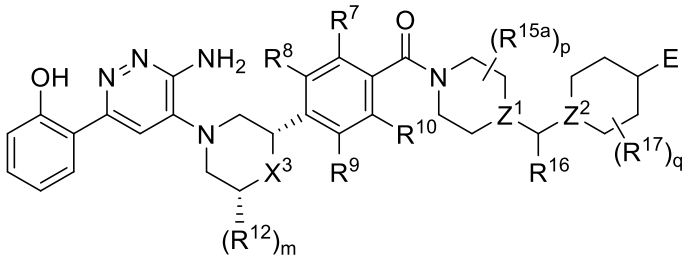
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Declaración 108. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1, 5-9, 63, o 64, que tiene la Fórmula (VII):



(VII),

en donde:

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno, fluoro, metilo, o metoxi;

R^{16} es hidrógeno o metilo;

Z^2 es CH o N;

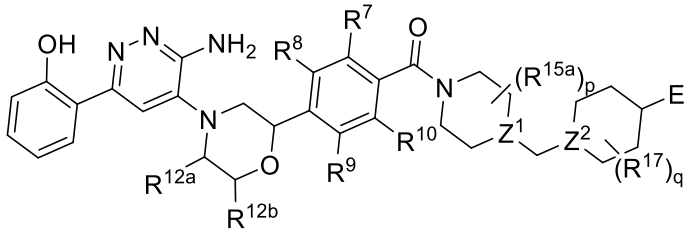
R^{17} es fluoro o metilo;

q es 0, 1, o 2;

R^{12} es fluoro, metilo, etilo, o metoxi; y m es 1; o R^{12} es hidrógeno; y m es 0;

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$, ciclopropilo, metoxi, o ciano.

Declaración 109. El compuesto, sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2, que tiene la Fórmula (XIII):



(XIII),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

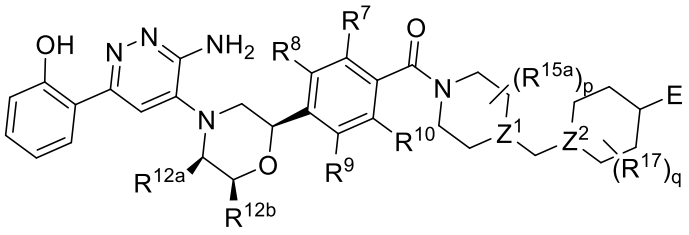
R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

q es 0, 1, o 2.

Declaración 110. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 2, que tiene la Fórmula (XIV):



(XIV),

en donde:

R^7, R^8, R^9, y R^{10} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{12a} y R^{12b} son independientemente hidrógeno o metilo;

R^{15a} es fluoro;

p es 0, 1, o 2;

Z^1 es CR^{15b} o N;

R^{15b} es hidrógeno o fluoro;

Z^2 es CH o N;

R^{17} es fluoro; y

q es 0, 1, o 2.

Declaración 111. El compuesto de acuerdo con la Declaración 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)pirrolidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-3-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-2-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-5-(4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)benzonitrilo;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil*il)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R,5S)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,3s,5S)-8-((1-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,3s,5S)-8-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-((1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)azetidin-3-il)metil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(-1-(1-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(3-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((3R,4R)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,2-dimetil-1H-indol-7-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((S*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(-1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S,4S*,5R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; y

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Declaración 112. El compuesto de acuerdo con la Declaración 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((3R,5S)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3,4-dimetil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((3R,4R)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)iridazina-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((S*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(-1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((R*)-1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S,4S*,5R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4,6-difluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-3-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-ciclopropilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-2-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-5-(4-((4-(3-ciclopropil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)benzonitrilo;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil*il)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metoxibenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metoxipiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metilpiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,4S*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-4-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2S,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rel-(R)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; y

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Declaración 113. El compuesto de acuerdo con la Declaración 2 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

1-(1-((S)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((3S*,4R*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-3-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-clorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((1R,5S,8S)-3-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-(((1R,5S,8S)-3-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(S*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3-fluoropiperidin-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R*,5R*,6S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,5R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R*,5R*,6S*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

rac-1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5,6-dimetilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-etilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,4aR,7aR)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,6-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(3-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-ciclobutil-7-fluoro-1H-indol-6-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,5R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluoro-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((3R*,5R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-5-metoxipiperidin-3-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((R)-1-((1-(4-((R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-3-metilbenzoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1R,4r)-4-((4-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,5-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(1-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)-2,3-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)azepan-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R*,6R*)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-(fluorometil)morfolin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((1S,4s)-4-((4-(4-((R*)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)morfolin-2-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R)-1-(1-(1-(1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)bencil)-4-fluoropiperidina-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-((S*)-1'-(4-((R)-1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)-3-metilbenzoil)-[1,3'-bipiperidin]-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

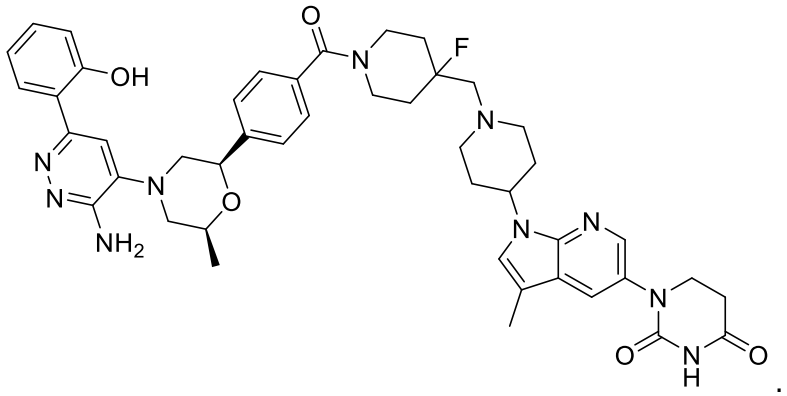
(R*)-1-(1-(7-((1-(4-(1-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-(1-(1-((1-(4-((2R,6S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona; y

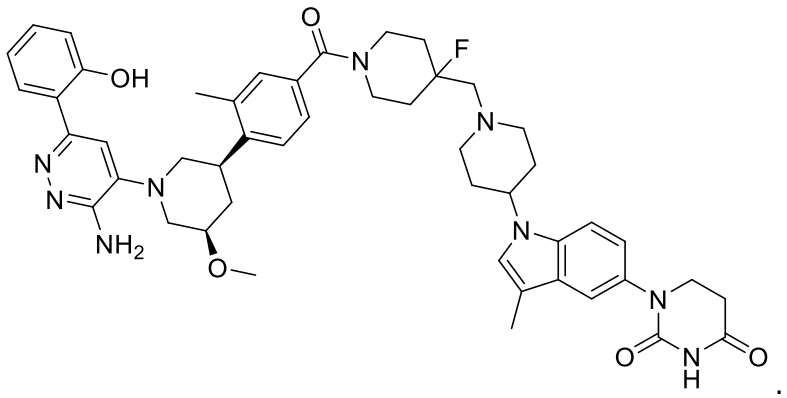
1-(1-(1-((1-(4-((2S,6R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-1H-indol-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

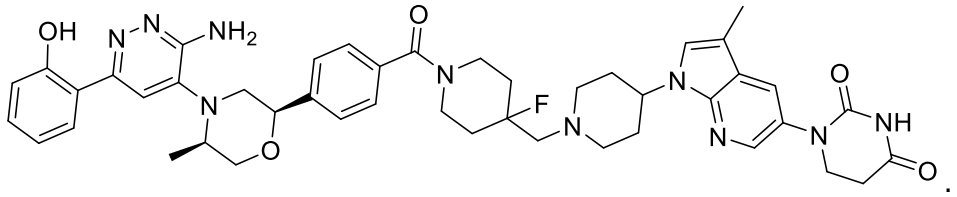
Declaración 114. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 111, en donde el compuesto es:



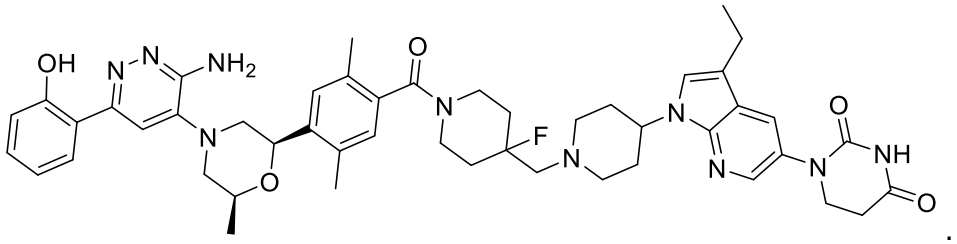
Declaración 115. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 111, en donde el compuesto es:



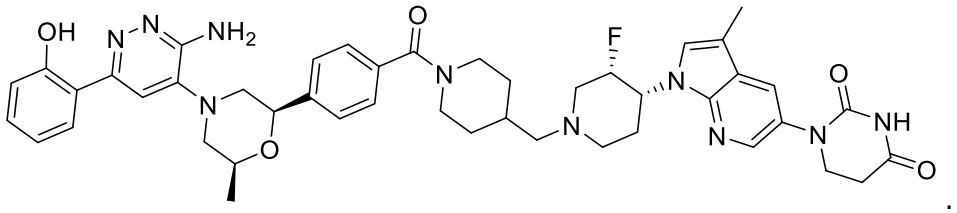
Declaración 116. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



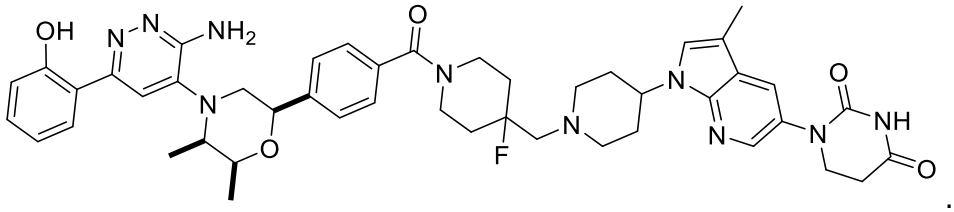
Declaración 117. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



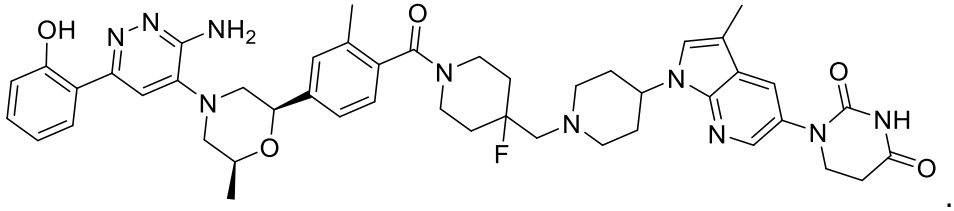
Declaración 118. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



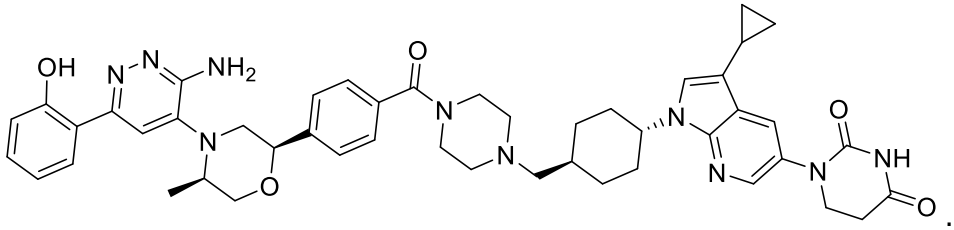
Declaración 119. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



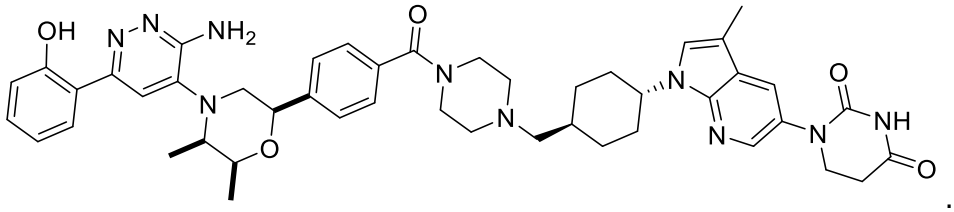
Declaración 120. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



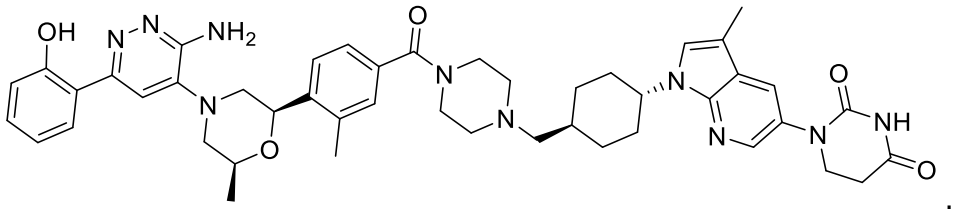
Declaración 121. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



Declaración 122. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



Declaración 123. El compuesto, o farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Declaración 113, en donde el compuesto es:



Declaración 124. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Declaración 125. Un método para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124.

Declaración 126. Un método para reducir el nivel de actividad de SMARCA2 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124.

Declaración 127. Un método para tratar el cáncer en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124.

Declaración 128. El método de la Declaración 127, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 129. El método de la Declaración 127, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 130. El método de una cualquiera de las Declaraciones 127-129, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 131. El método de una cualquiera de las Declaraciones 127-129, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Declaración 132. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 133. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 134. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124 para usar en el tratamiento del cáncer en un ser humano.

Declaración 135. El compuesto para usar en la Declaración 134, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 136. El compuesto para usar en la Declaración 134, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 137. El compuesto para usar de una cualquiera de las Declaraciones 134-136, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 138. El compuesto para usar de una cualquiera de las Declaraciones 134-136, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.

Declaración 139. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 140. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124, en la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 141. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Declaraciones 1-123, o la composición de la Declaración 124, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer en un ser humano.

Declaración 142. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la Declaración 141, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 143. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la Declaración 141, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 144. El compuesto para usar de una cualquiera de las Declaraciones 141-143, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 145. El compuesto para usar de una cualquiera de las Declaraciones 141-143, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, hígado, colon, piel, vejiga, cuello uterino u ovario.