DERIVADOS DE 3-[3-AMINO-6-(2-HIDROXIFENIL)PIRIDAZIN-4-IL]-3,8-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTANO COMO PROTACS DEGRADANTES DE SMARCA2 PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Antecedentes

Campo

La presente descripción proporciona compuestos de Quimera dirigida a la proteólisis (PROTAC) y el uso de tales compuestos PROTAC para el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de SMARCA2 en mamíferos. La degradación de SMARCA2 puede proporcionar, por ejemplo, un efecto antitumoral. La presente descripción proporciona, por lo tanto, 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 manera subestequiométrica, lo que significa que las exposiciones más modestas de un compuesto de PROTAC aun 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 degradadas por este. Este enfoque mediado por PROTAC puede ser valioso como método para tratar ciertas enfermedades, incluido el cáncer.

SMARCA4 es mutado frecuentemente en varios tipos de tumores, incluyendo cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de esófago, gástrico, cerebral, 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 de SMARCA4. En consecuencia, se ha propuesto la supresión selectiva de SMARCA2 como una estrategia terapéutica contra cánceres que pueden incluir mutaciones de SMARCA4. Por consiguiente, la supresión selectiva de SMARCA2 puede ser útil contra varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de esófago, gástrico, cerebral, 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 beneficiosas/mejoradas que los hagan más adecuados para usarse como fármacos terapéuticos 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) y (I)-(V), 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 1, 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 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. Los compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) y (I)-(V), y las sales de estos, y los compuestos de la Lista de compuestos 1, Lista de compuestos 2, Lista de compuestos 3 y/o Lista de compuestos 4, y las sales farmacéuticamente aceptables 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 la entrega de una combinación beneficiosa y/o equilibrio de tales propiedades beneficiosas adicionales. Evitar la actividad fuera del objetivo en el desarrollo farmacéutico es a menudo 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, por ejemplo, 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 querer atarse 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 a menudo 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 PROTAC de SMARCA2 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 necesite 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 necesite 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 necesite una cantidad efectiva de un Compuesto de la descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un Compuesto de la descripción, o 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 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 de preparación de compuestos de la descripción.

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

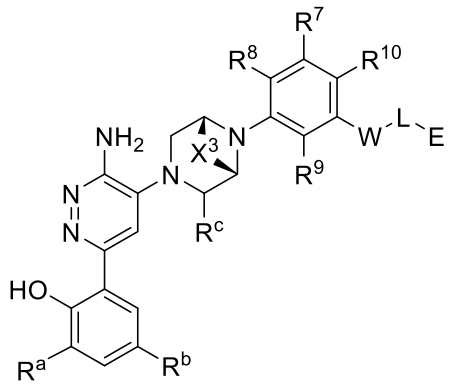
Las modalidades y ventajas adicionales de la descripción se establecerán, en parte, en la descripción que sigue, y fluirán a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la descripción. Las modalidades y ventajas de la descripción se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que el resumen 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 especificación.

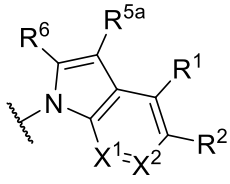
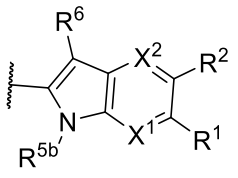
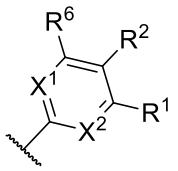
En una modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos de la Fórmula (A), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(A),

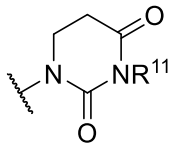
en donde:

E es:

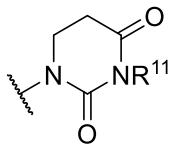
;

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



;

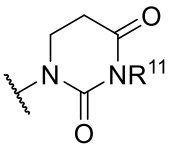
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

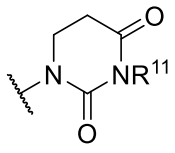
con las siguientes condiciones:

(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(C1-C6), cicloalquilo(C3-C6), 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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$;

o X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); cicloalquilenilo(C_3-C_6); $-O-CH_2-CH_2-$; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), ciano, o hidroxilo; o 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;

G^2 es alquilenilo(C_1-C_6), -C(=O)-, heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres fluoro, o un enlace directo;

G^3 es -C(=O)-; -C(=O)-CH_2CH_2-; alquilenilo(C_1-C_6); tetrahidronaftalenilo; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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; heterocicloalquilo de 7 a 11 miembros-C(=O)-, o 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;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros; o un enlace directo;

W es -C≡C- o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

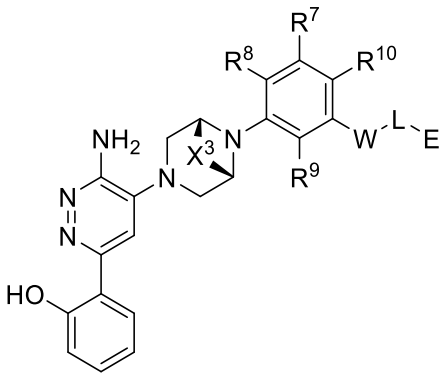
R^{10} es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b es hidrógeno o halógeno; y

R^c es hidrógeno o metilo.

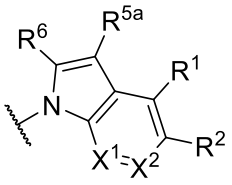
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



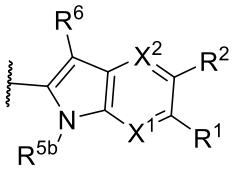
(I),

en donde:

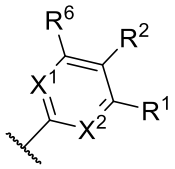
E es:



E-1 ,

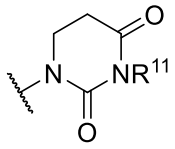


E-2 , o



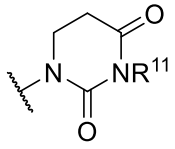
E-3 ;

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



;

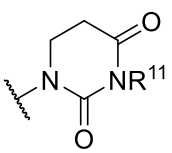
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

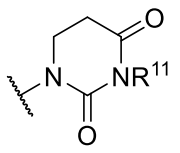
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

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

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

W es $-C\equiv C-$ o un enlace directo;

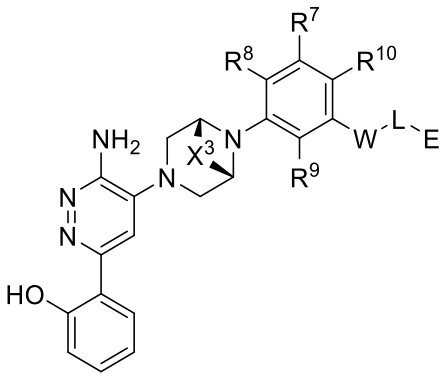
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

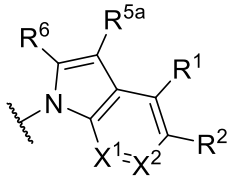
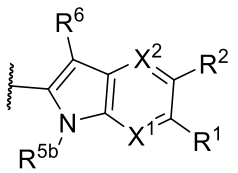
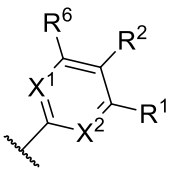
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este:



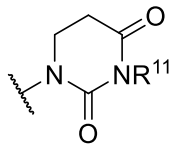
(I),

en donde:

E es:

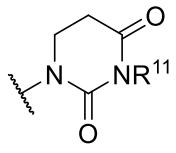

, 
, o 
;

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



;

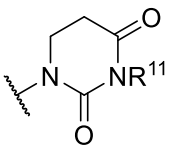
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

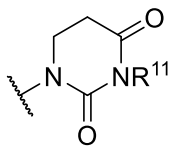
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6); 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 heteroarilenilo de 5 a 10 miembros;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6), o un enlace directo;

W es -C≡C- o un enlace directo;

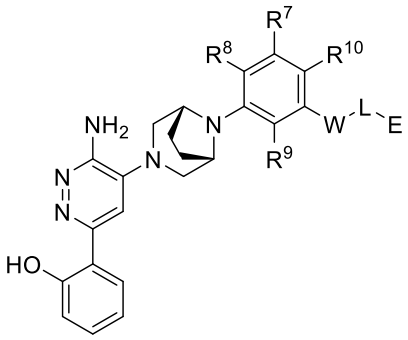
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

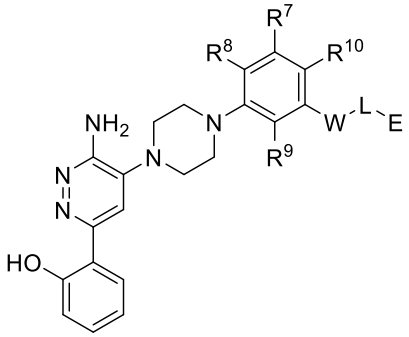
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II),

en donde R^7, R^8, R^9, R^{10}, W, L 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 (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(III),

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

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 E es E-1.

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 R^{5a} es hidrógeno.

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

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 R^{5a} es metilo.

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 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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 independientemente seleccionados 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos,

o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo (C_1-C_6).

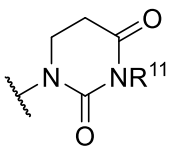
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E es E-3.

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:

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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^2 es CR^4.

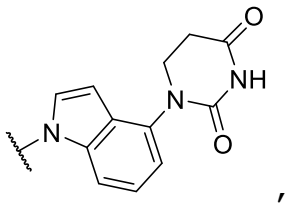
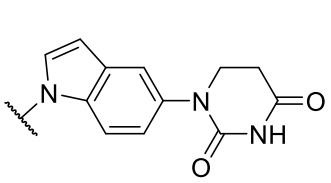
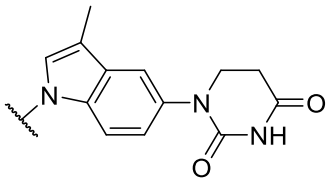
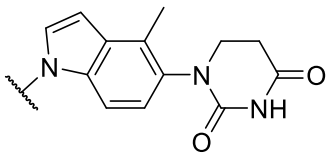
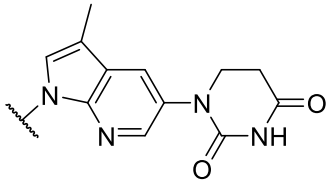
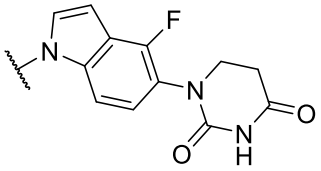
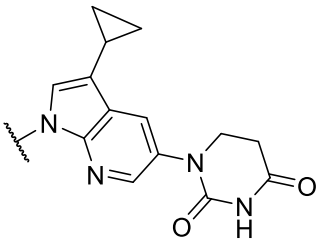
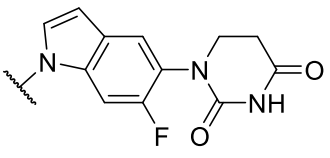
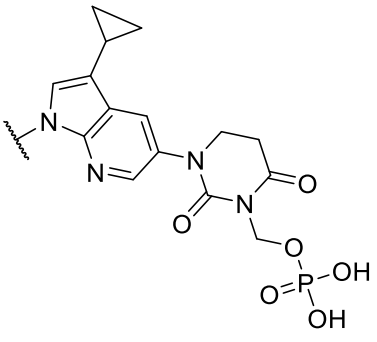
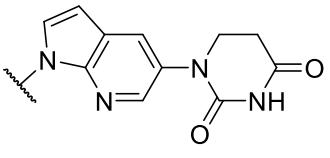
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es hidrógeno.

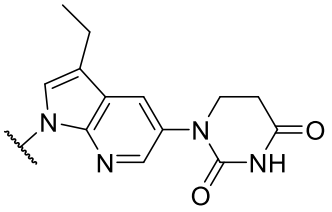
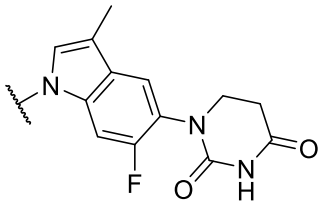
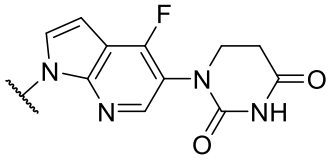
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^4 es halógeno.

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

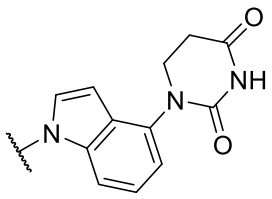
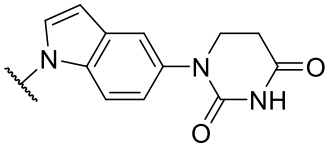
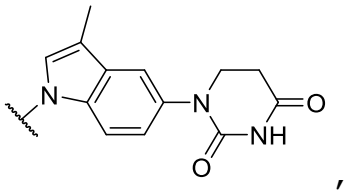
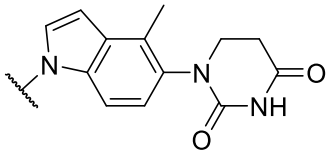
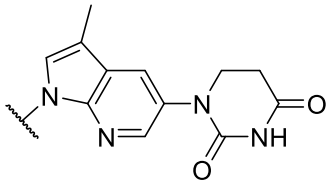
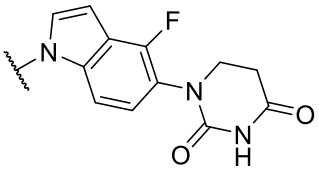
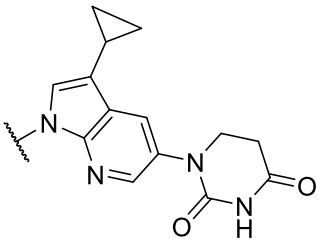
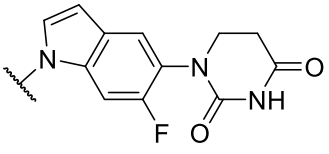
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde X^2 es N.

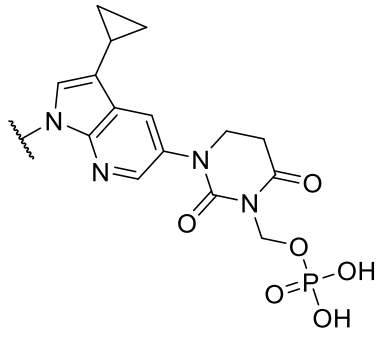
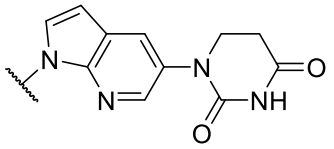
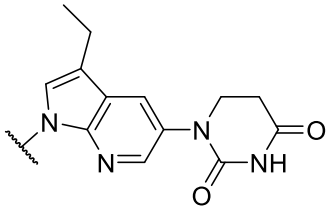
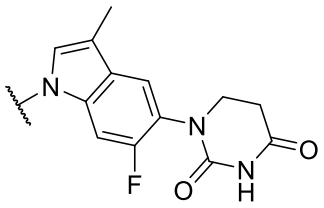
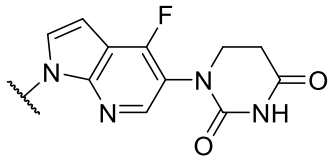
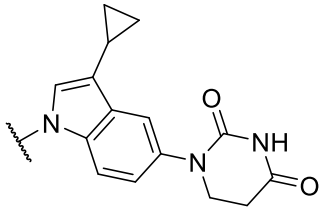
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

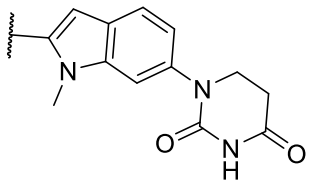
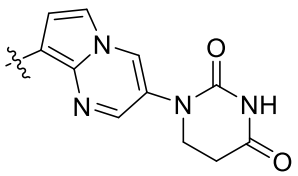

,

, o

.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), en donde E-1 es:


,

,

,

,

,

,

,

,

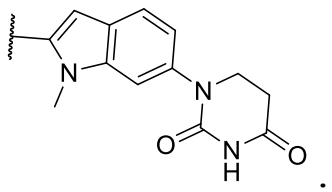







En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E es:

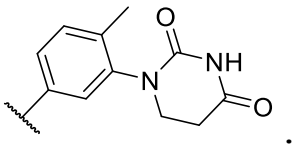



En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de

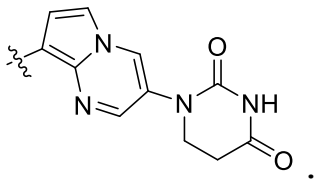
las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde E-2 es:



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 E-3 es:



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 E es:

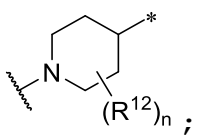


En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente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

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

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:

G^1 es:



;

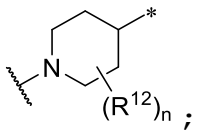
cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



;

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

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

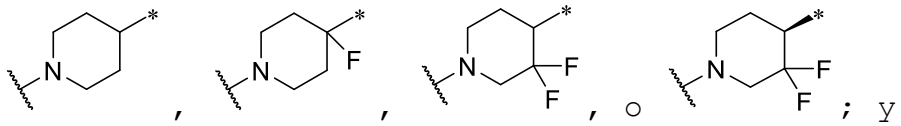
el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde cada R^{12} es independientemente fluoro, metilo, metoxi, ciano o $-CHF_2$; y n es 0, 1, o 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:

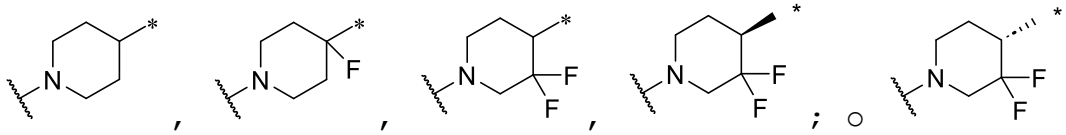
G^1 es:



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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

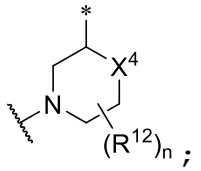
G^1 es:



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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



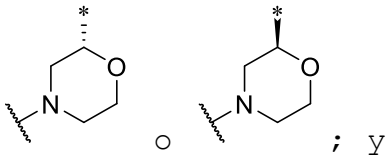
X^4 es -O-;

cada R^{12} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano; 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:

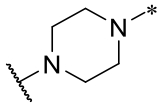


; y

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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

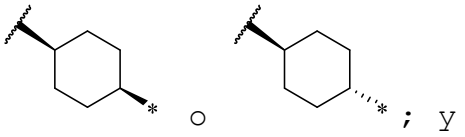
G^1 es:


; y

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

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es ciclohexilenilo.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:


; y

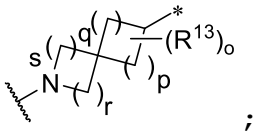
el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), 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 independientemente seleccionados 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

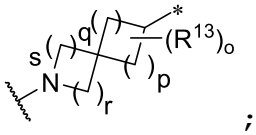
o es 0, 1, 2, o 3;

p, q, r y s son independientemente 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

o es 0, 1, 2, o 3;

p, q, r, y s son independientemente 1 o 2;

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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

p y q son 1;

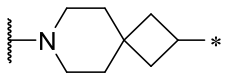
r es 1 o 2;

s es 1 o 2; y

R^{13} es halógeno.

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 R^{13} es fluoro y o es 0, 1 o 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 G^1 es:



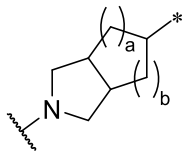
; y

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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^1 es:



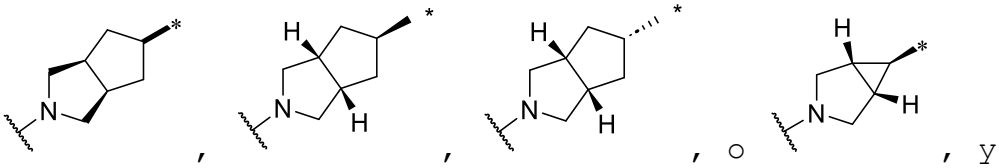
;

a es 0 o 1;

b es 0 o 1; y

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

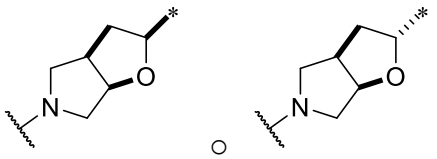
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es:



, , , o , y

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

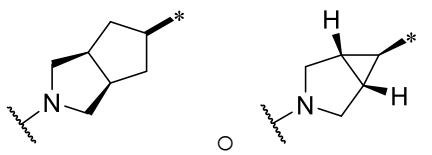
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^1 es:



; 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es un -C(=O)-.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de

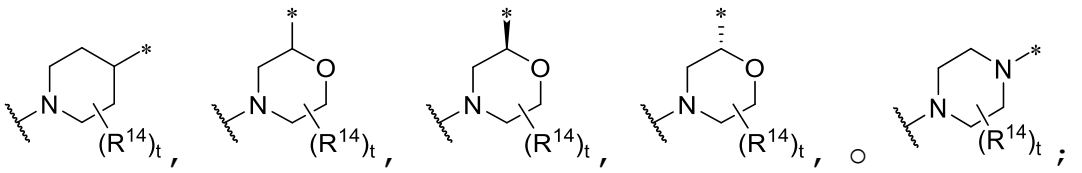
las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es alquilenilo(C_1-C_6).

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^2 es $-CH_2-$.

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 G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

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:

G^3 es:



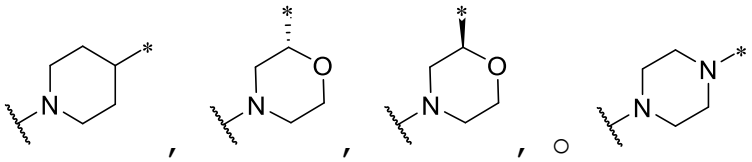
cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

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

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

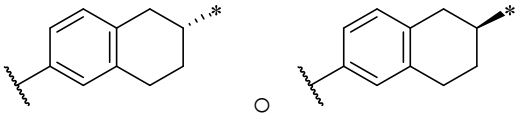
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{14} es fluoro o metilo y t es 0 o 1.

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 G^3 es:



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 G^3 es 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.

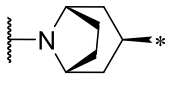
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen Fórmulas (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



; y

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

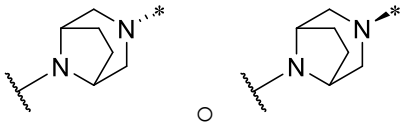
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



; 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^3 es:



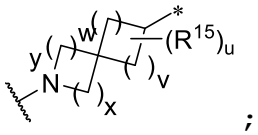
; y

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) o (I)-(III), 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 e y son independientemente 1, 2 o 3; y

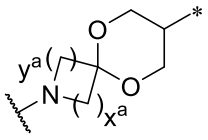
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{15} es fluoro.

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:

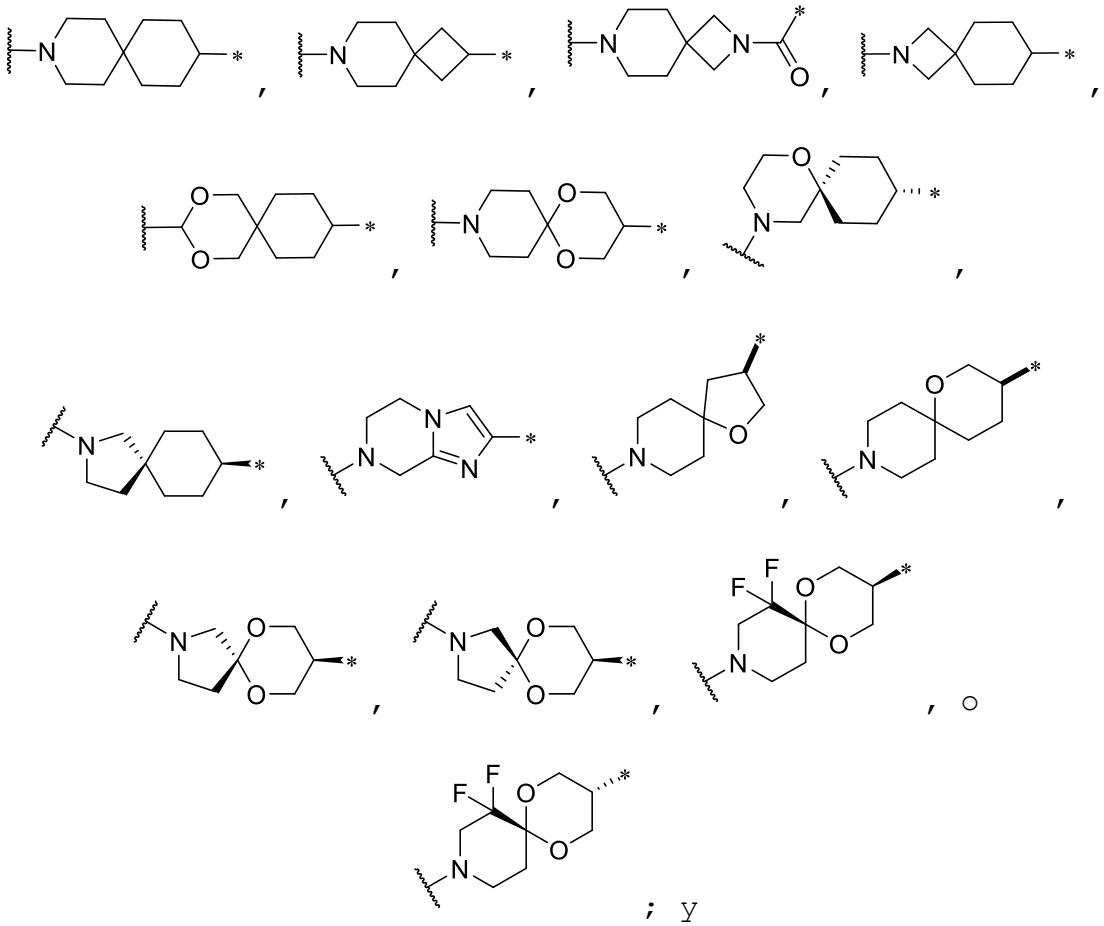
G^3 es:


;

x^a e y^a son independientemente 1, 2 o 3; y

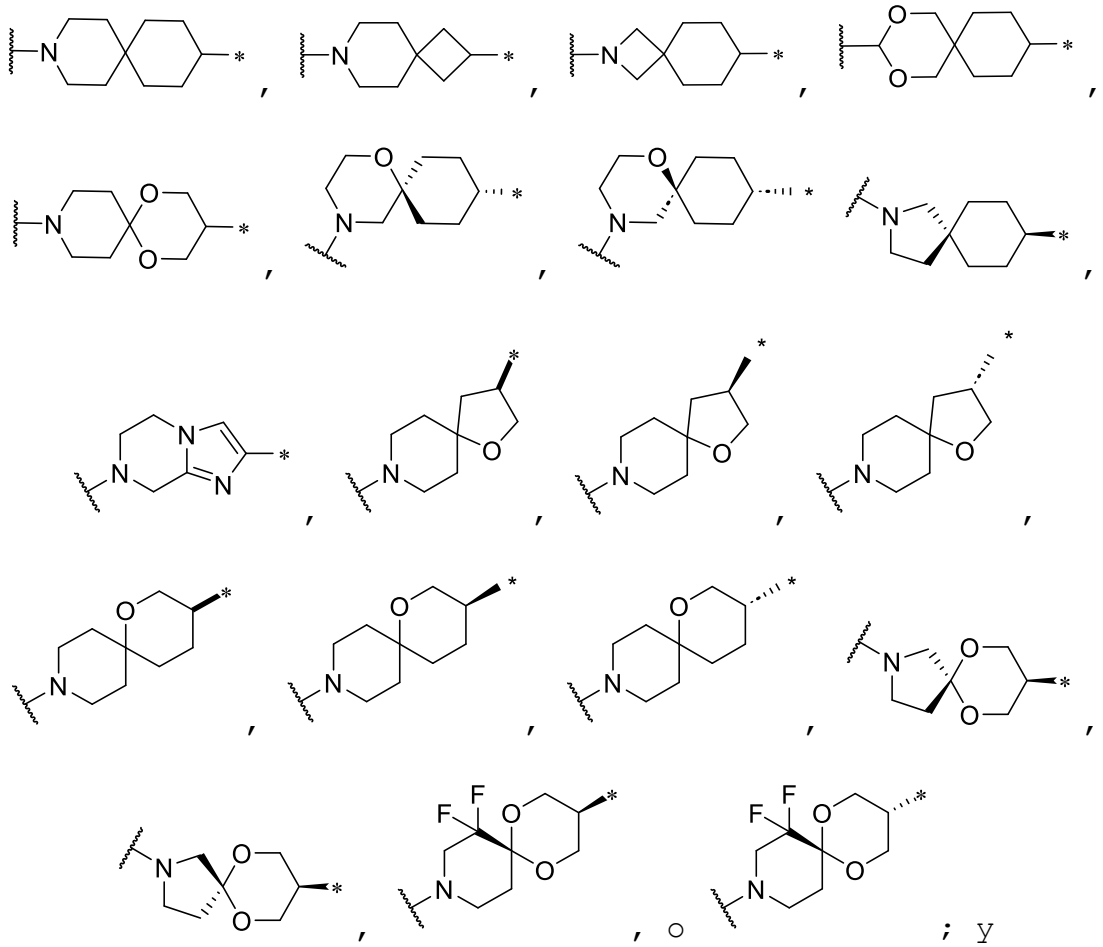
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

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


; y

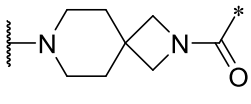
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

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


; y

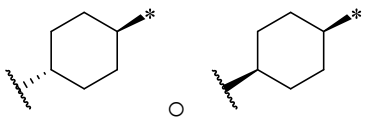
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^4 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

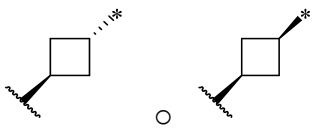
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^4 es cicloalquilenilo(C_3-C_6).

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 G^4 es:


o
; y

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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde G^4 es:

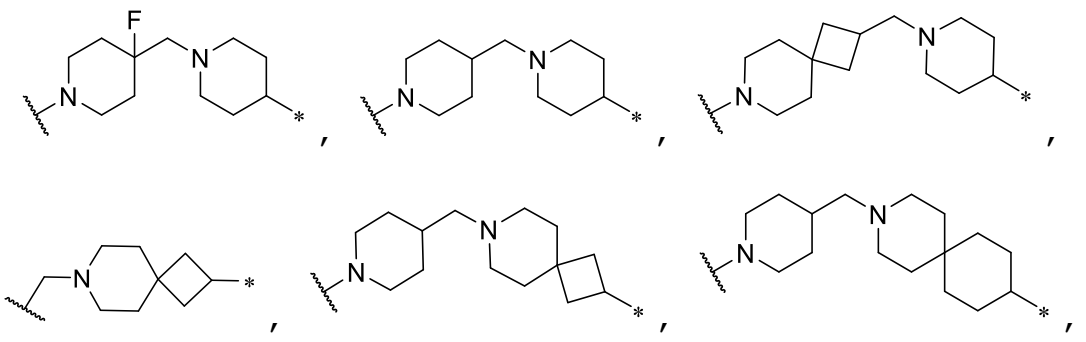


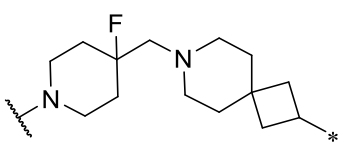
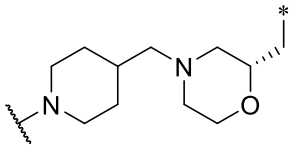
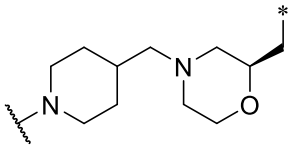
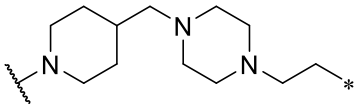
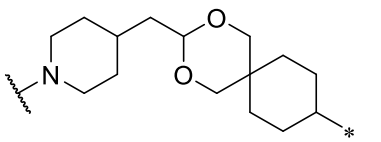
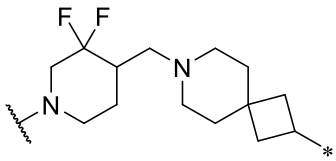
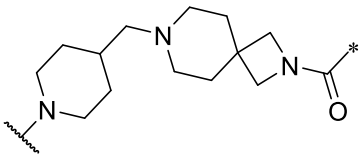
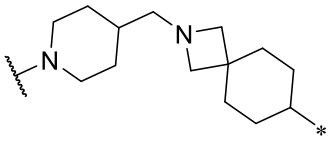
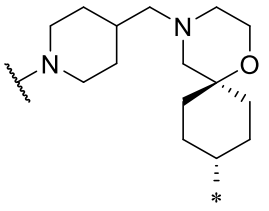
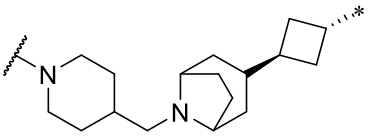
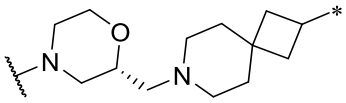
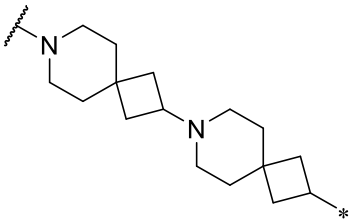
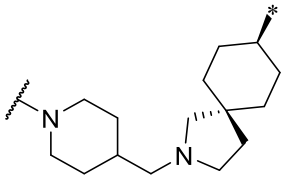
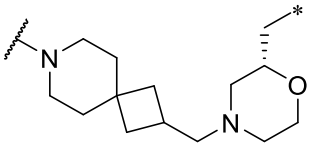
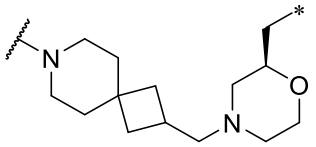
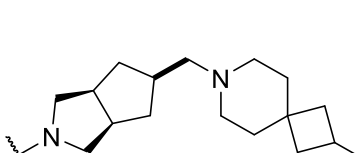
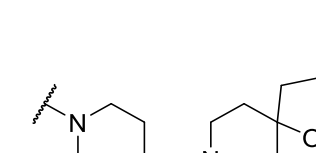
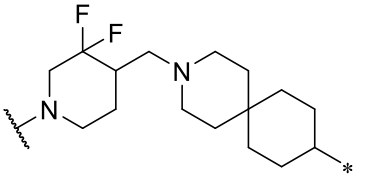
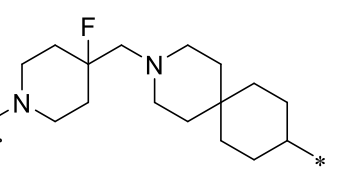
; y

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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde L es:



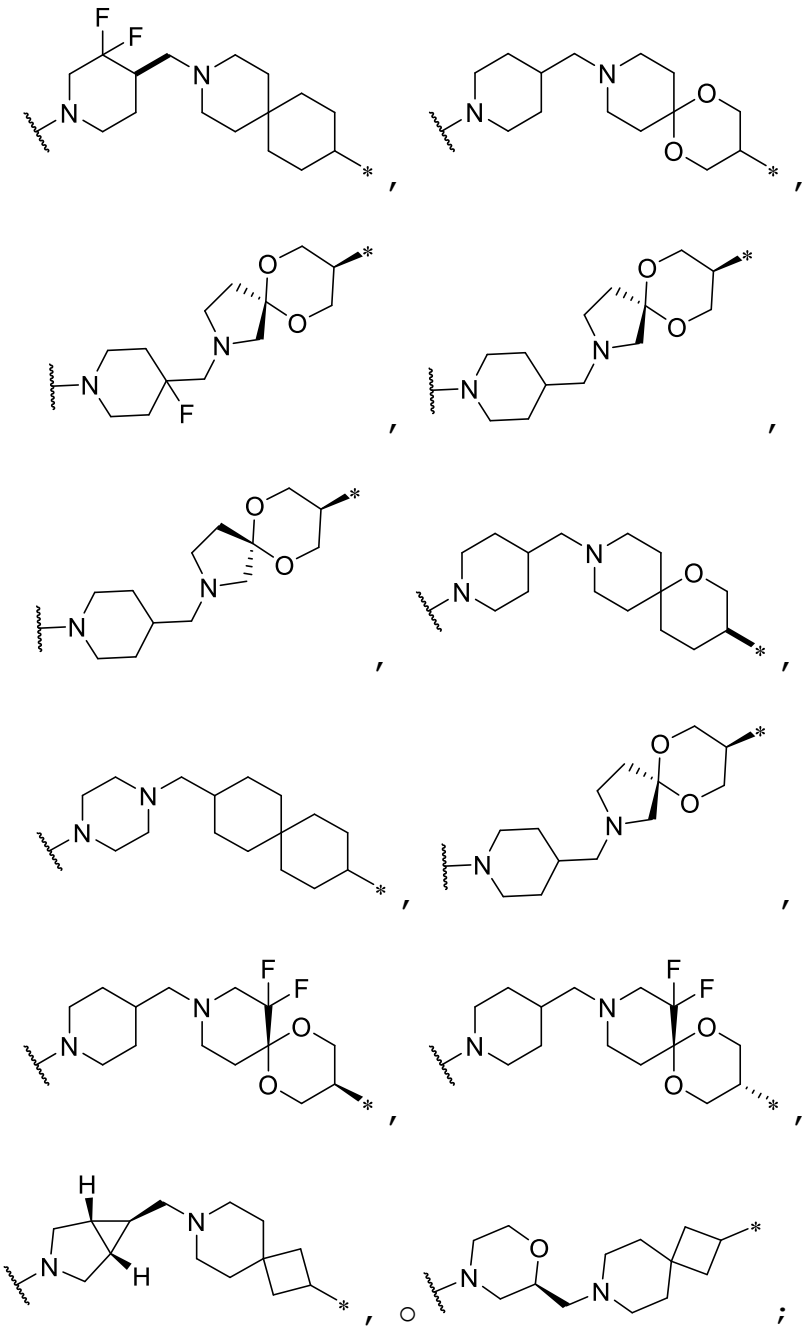

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

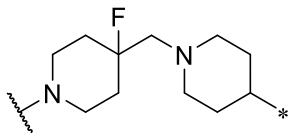
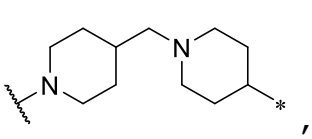
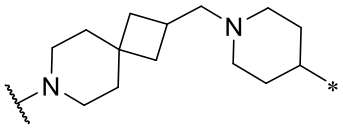
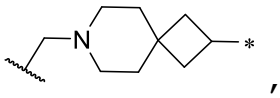
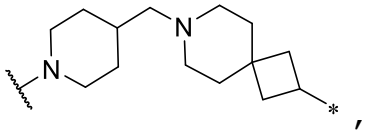
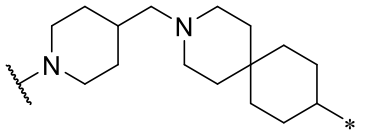
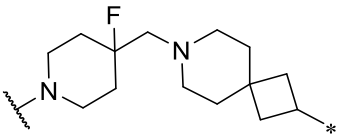
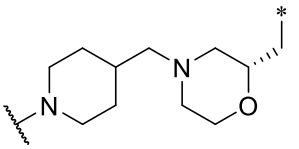
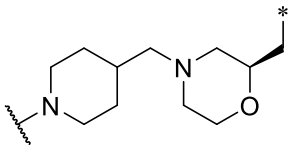
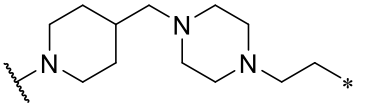
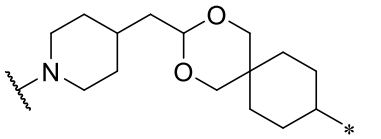
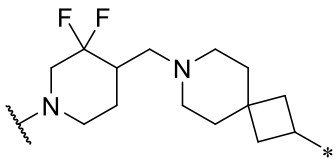
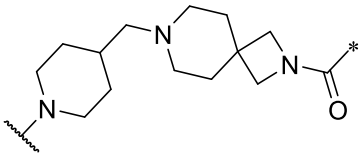
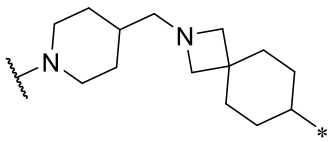
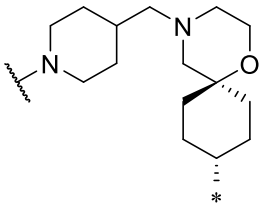
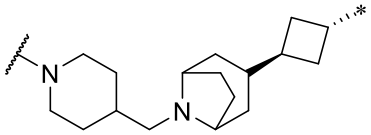
,

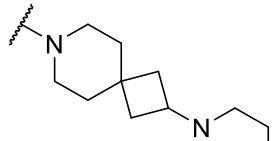
,

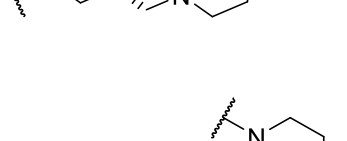
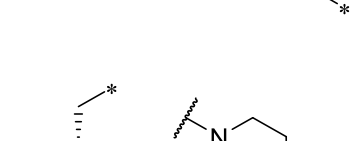
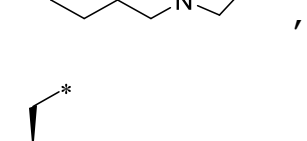
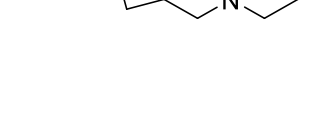
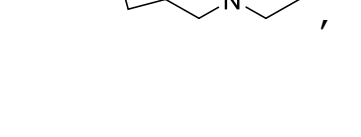


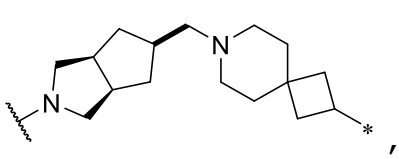
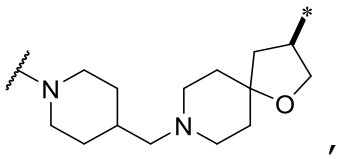
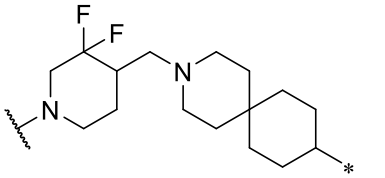
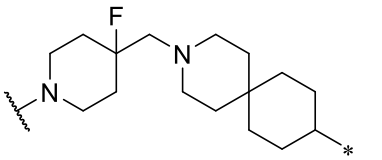
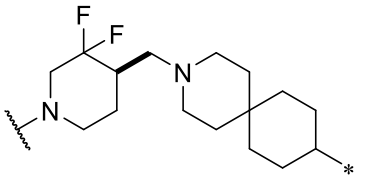
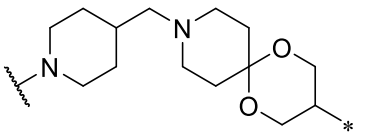
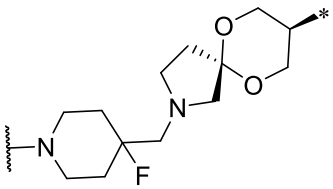
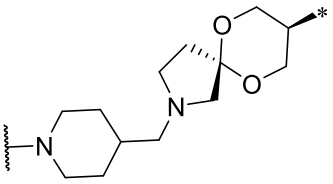
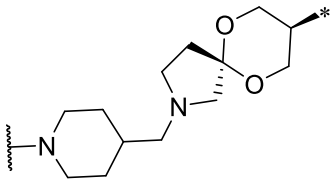
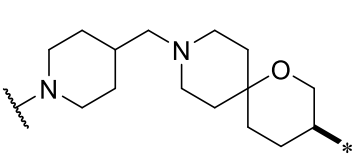
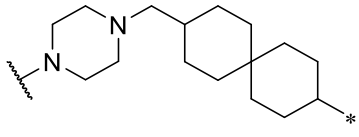
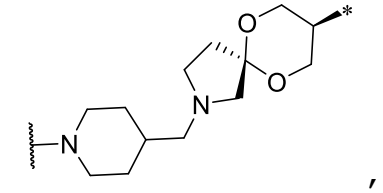
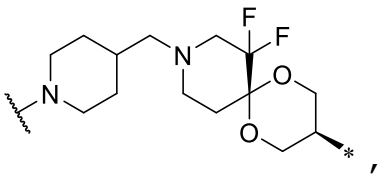
el enlace marcado con un "*" se une a E.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde L es:

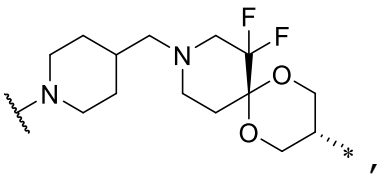

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

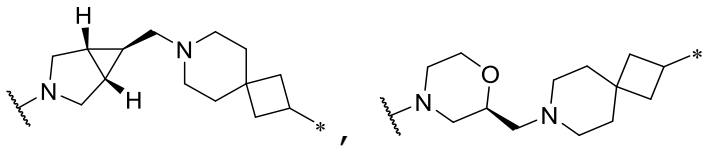

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

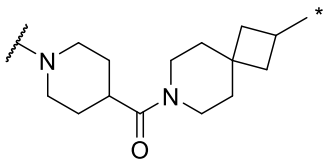
,

,

,

,

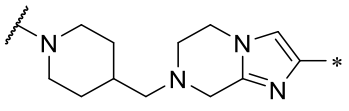
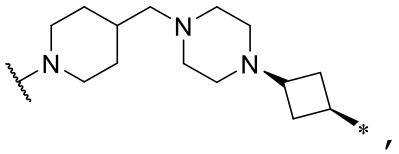
,

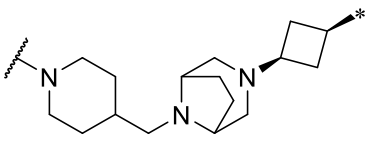

,
, o


; y

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

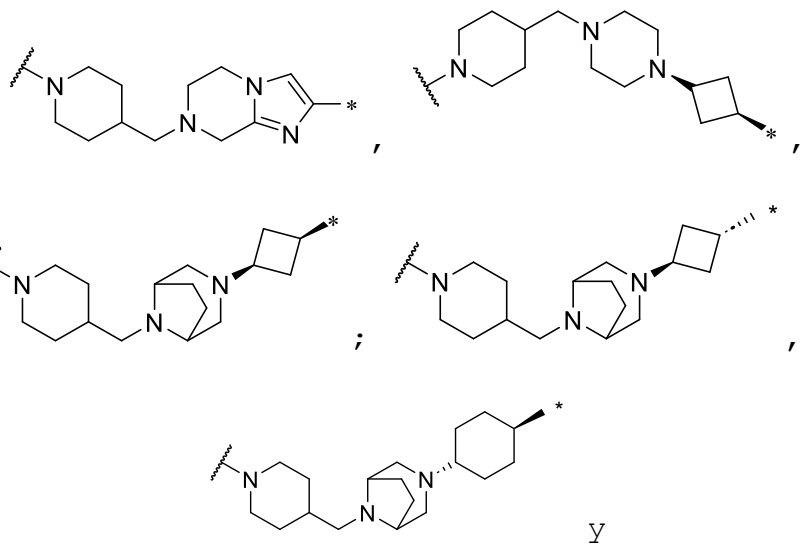
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde L es:


, 
,


; y

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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde W es -C≡C-.

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 W es un enlace directo.

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 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^8, R^9 y R^{10} son H.

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 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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.

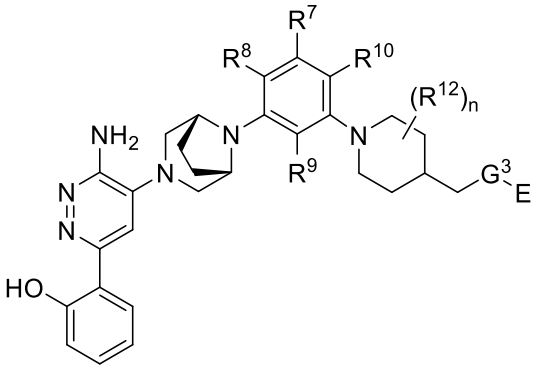
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde R^{10} es halógeno.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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) o (I)-(III), 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 la Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



(IV),

en donde:

cada R^{12} es independientemente fluoro;

n es 0, 1, o 2; y

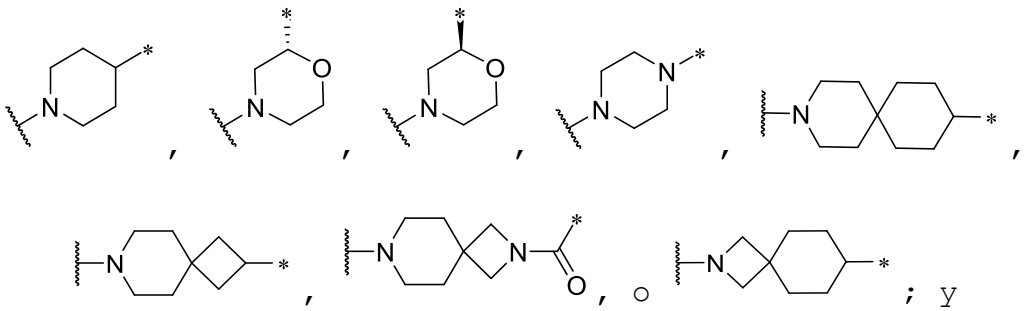
R^7, R^8, R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro o metilo

E es E-1; y

G^3 es como se define en relación con la Fórmula (I).

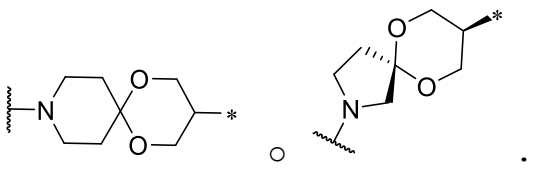
En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (A) o (I)-(III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

G^3 es:

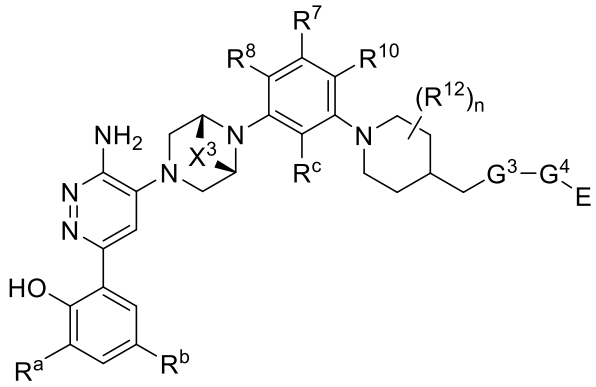


G^4 es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

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 G^3 es:



En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (V) o sal farmacéuticamente aceptable de este,



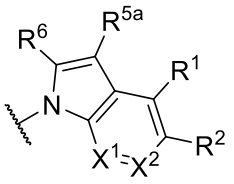
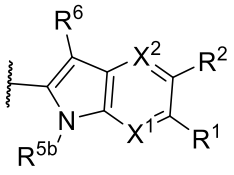
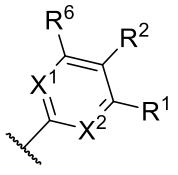
(V),

en donde:

cada R^{12} es fluoro o hidroxilo;

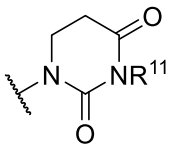
n es 0, 1, 2, o 3;

E es:

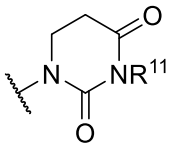
;

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



;

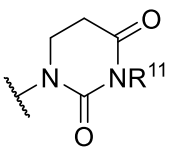
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

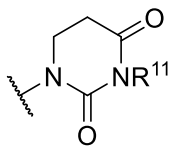
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o está ausente;

G^3 es tetrahidronaftaleno; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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; heterocicloalquilo de 7 a 11 miembros-C(=O)-, o 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;

G^4 está ausente o es ciclobutilenilo;

R7, R8, R9, y R10 son independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, o ciano;

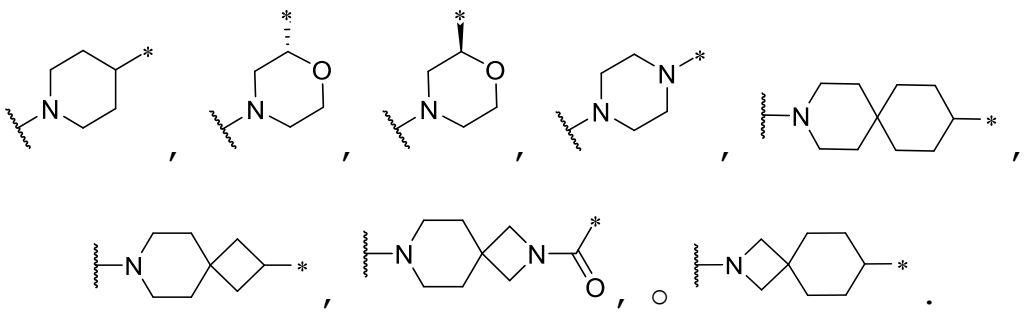
R^a es hidrógeno, cloro, metilo, o fluoro;

R^b es hidrógeno, cloro, metilo, o fluoro; y

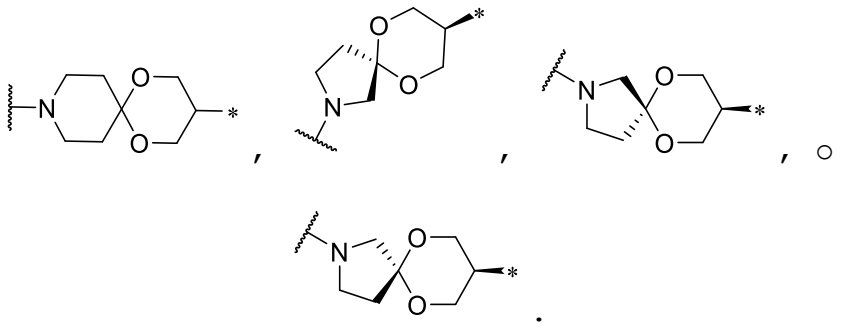
R^c es hidrógeno o metilo.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (V) o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

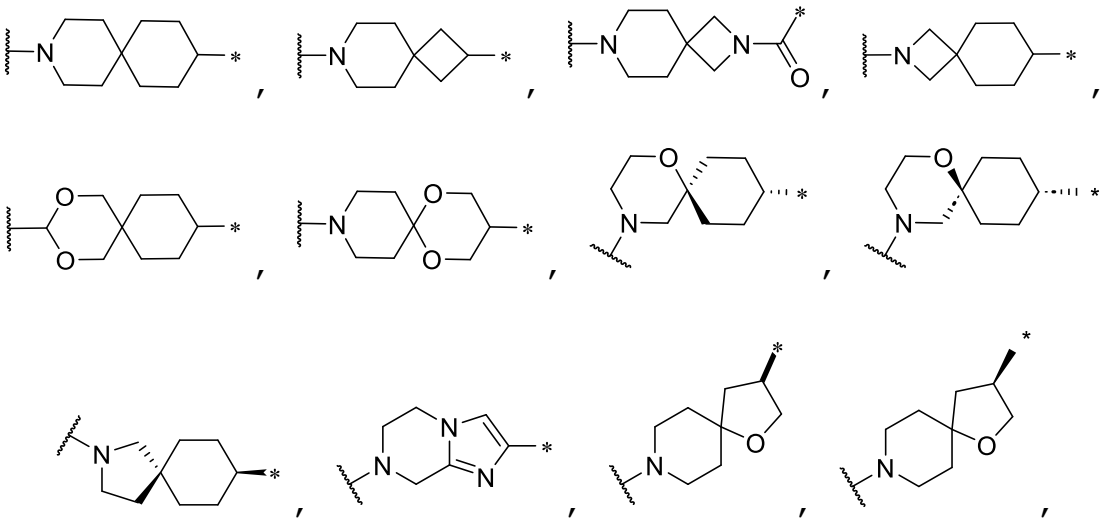
G^3 es:

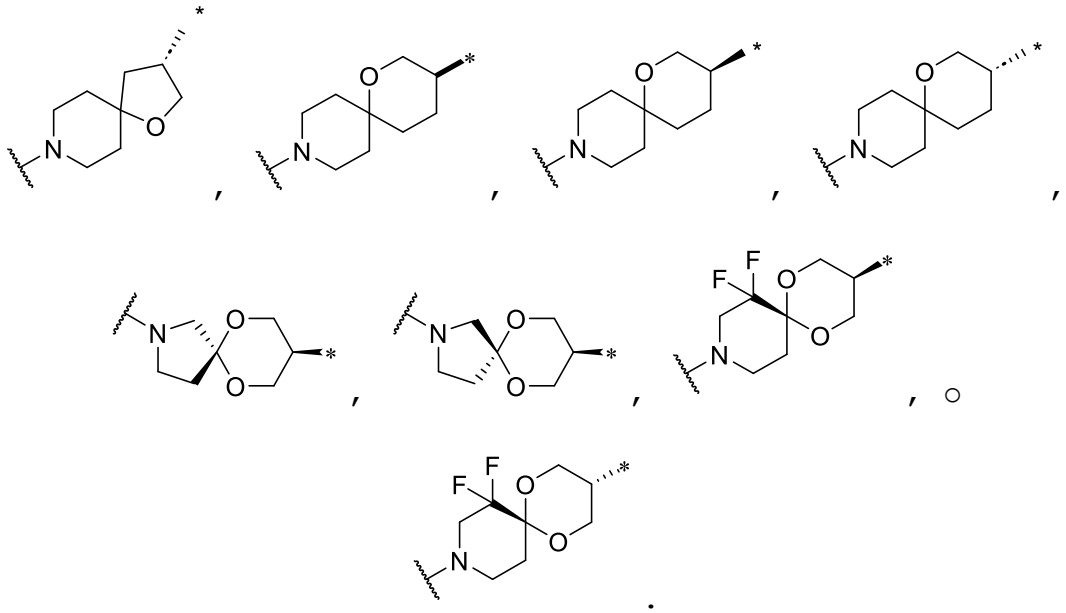


En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (V) o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^3 es:



En otra modalidad, los compuestos de la descripción son compuestos que tienen la Fórmula (V) o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^3 es:





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.

Lista de compuestos 1

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[3-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]prop-2-inil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[2-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]etil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(1-(3-((1-(3-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(5-(7-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2,7-

diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-2-metilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

dihidrogenofosfato de (3-(1-(7-((1-(5-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metilo; o

1-(1-(2-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-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.

Lista de compuestos 2

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-

8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-

il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-

4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(1-(3-((1-(3-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

dihidrogenofosfato de (3-(1-(7-((1-(5-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metilo; o

1-(1-(2-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-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.

Lista de compuestos 3

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona; o

1-(5-(7-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-2-metilfenil)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.

Lista de compuestos 4

1-[1-[(6r,9r)-4-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1r,3r)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2S)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2R)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-

il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[rel-(3aR,5r*,6aS)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[rel-(3aR,5r*,6aS)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[3-metil-1-[3-[[rel-(4R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[3-metil-1-[3-[[rel-(4R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-

azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3s,6s)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3r,6r)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-

azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1s,3s)-3-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[(1R,5S,6s)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(1R,5S,6s)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1s,3s)-3-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2R)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-cloro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona; o

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-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.

Lista de compuestos 5

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[3-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]prop-2-inil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)43iridina43e-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]43iridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)44iridina44e-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]44iridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-

ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-

ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2*S*)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[2-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]etil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[5-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil]-2-metil-fenil]hexahidropirimidina-2,4-diona;

dihidrogenofosfato de [3-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]metilo;

1-[1-[2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(6*r*,9*r*)-4-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-

1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)46iridina46e-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]46iridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2S)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2*S*)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2*R*)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[*rel*-(3*aR*,5*r**,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[*rel*-(3*aR*,5*r**,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[6-fluoro-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-

il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[6-fluoro-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-

il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-

azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-

azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-

il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[(3*S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[(3*R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*R**)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2) [*configuración absoluta aun no confirmada];

1-[3-metil-1-[(3*S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[(3*R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3*s*,6*s*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3*r*,6*r*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-

4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-

il]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1*s*,3*s*)-3-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2*R*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-cloro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[8-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(2*S*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(2*R*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(2*S*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(2*R*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[(1*s*,4*s*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]ciclohexil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[(1*r*,4*r*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]ciclohexil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3*r*,6*r*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1*r*,4*r*)-4-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1*s*,4*s*)-4-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbonil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-

azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-

8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3*S*)-1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3*R*)-1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-

azaespiro[5.5]undecan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[*rac*-(2*S*,3*aR*,6*aR*)-5-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[*rac*-(2*S*,3*aR*,6*aR*)-5-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-

fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[(3*S*)-4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-

9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[(3*S*)-4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-6-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[2-[4-[2-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenoxi]etil]piperazin-1-il]etil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[2-[4-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazin-1-il]etil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[4-[[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazina-1-carbonil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[4-[[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazina-1-carbonil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidrohidropirimidina-2,4-diona;

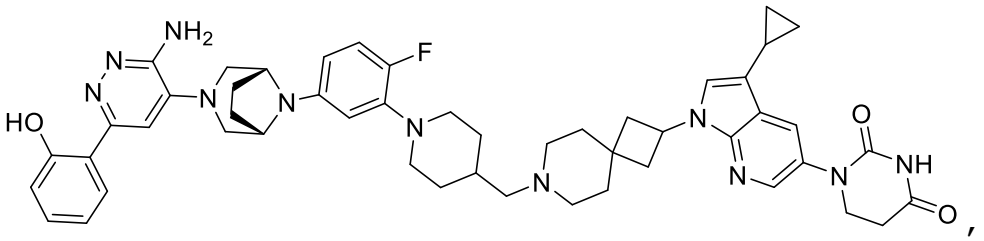
1-[1-[1-[3-[4-[[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[3-[4-[[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra modalidad, los compuestos de la descripción son uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de compuestos 1, Lista de compuestos 2, Lista de compuestos 3, Lista de compuestos 4 y/o Lista de compuestos 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

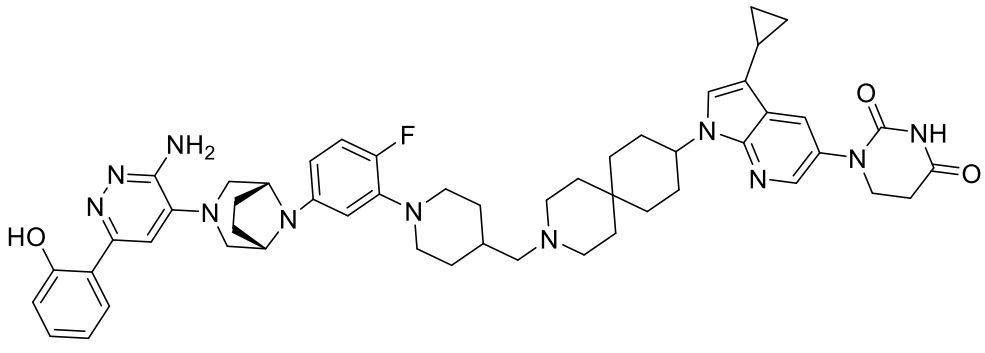
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

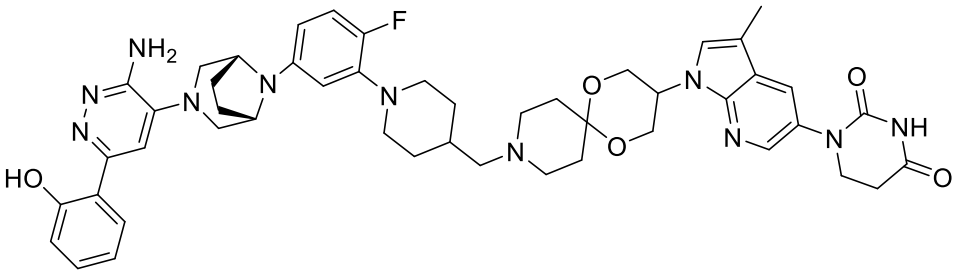
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

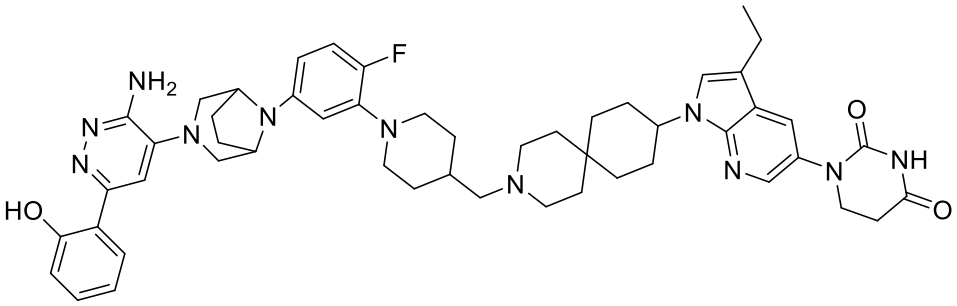
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

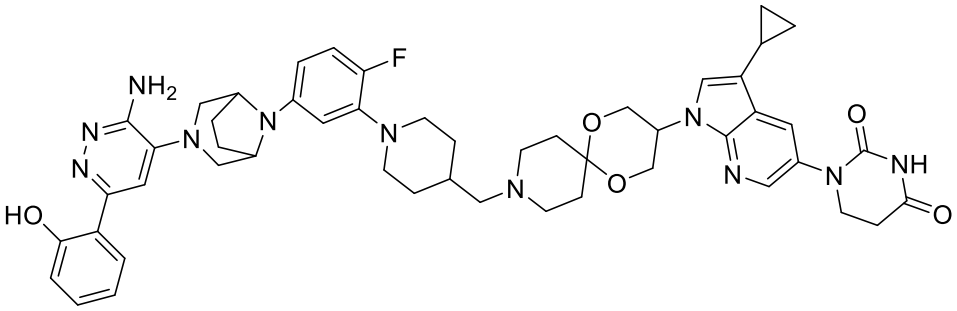
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

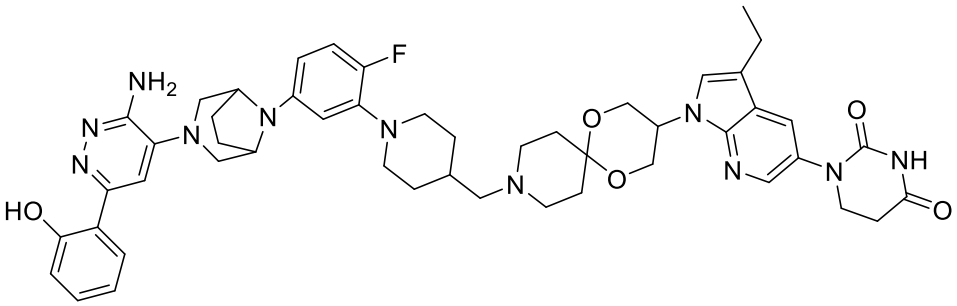
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

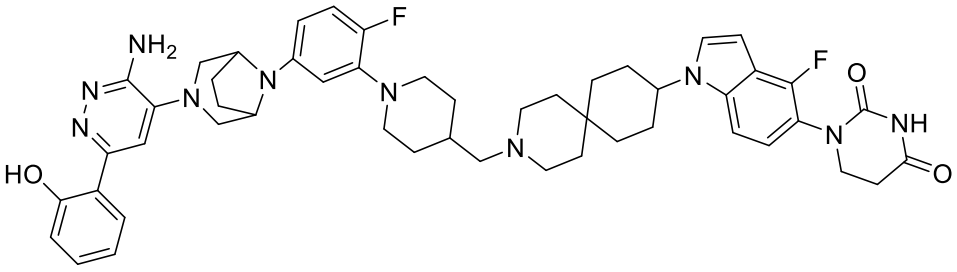
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

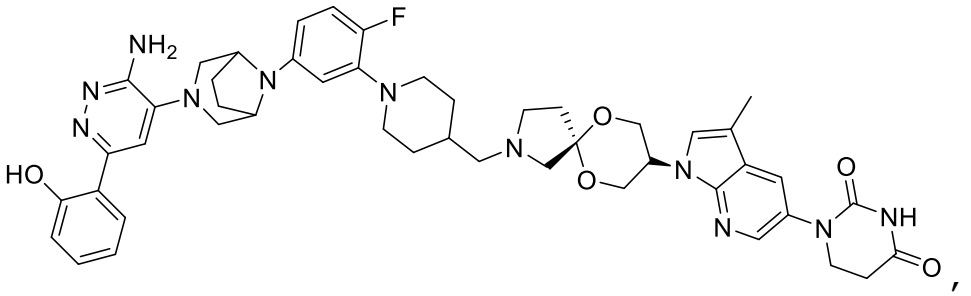
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

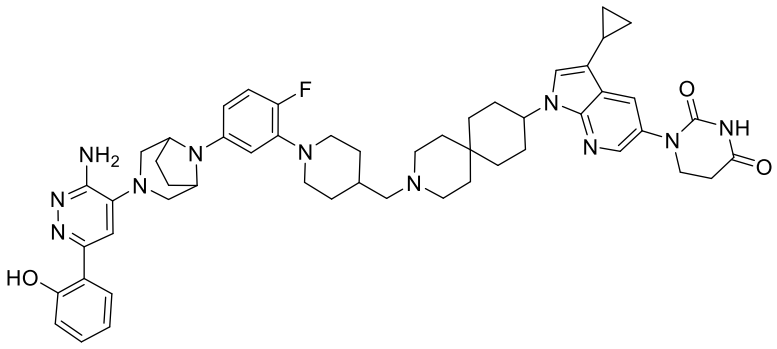
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

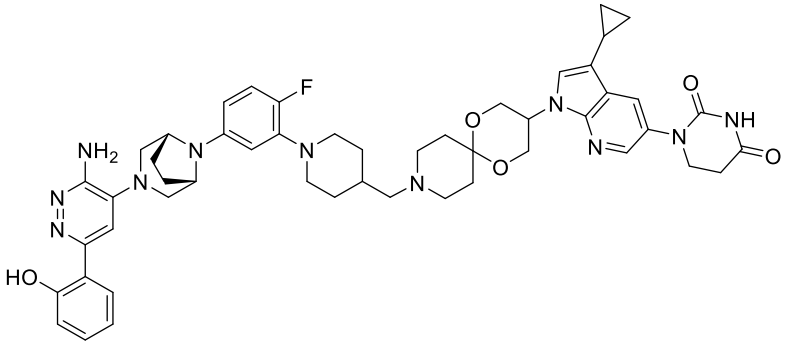
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

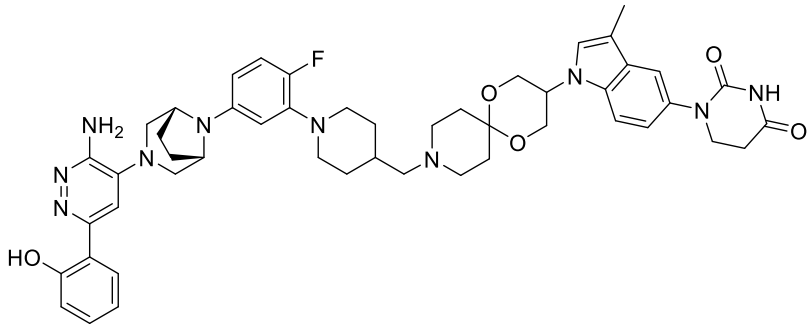
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

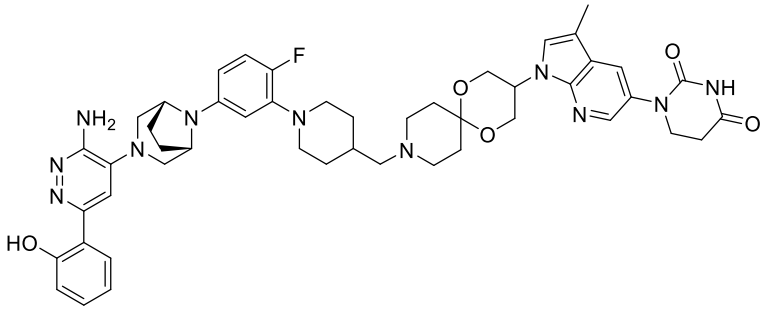
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

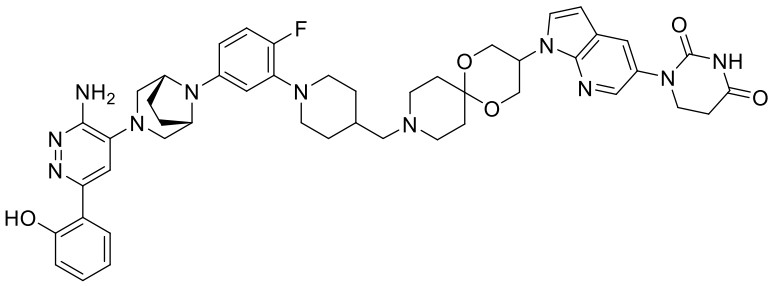
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

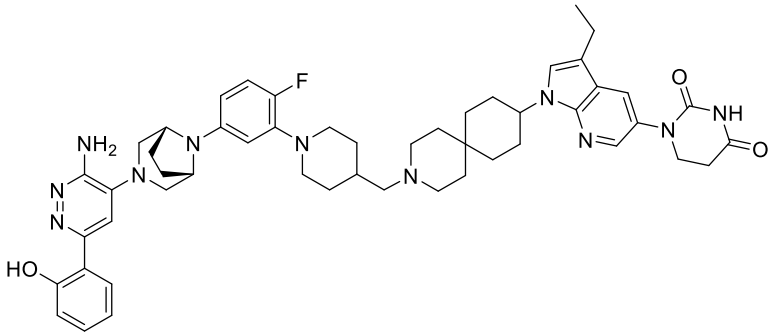
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

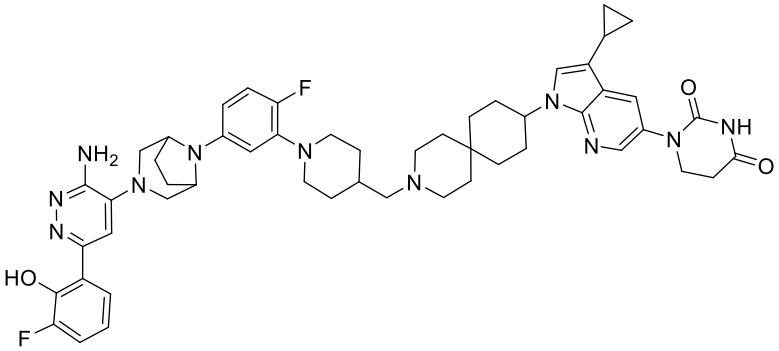
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

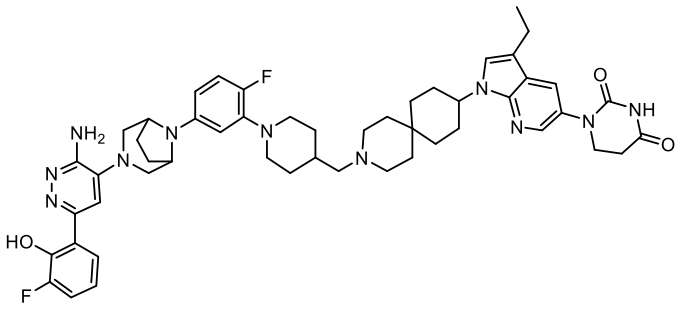
En otra modalidad, un Compuesto de la descripción es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, 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 enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. Debe entenderse que la presente descripción incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente descripción.

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, de haberlas, en donde el Compuesto de la descripción está presente

dentro de la composición con un exceso diastereomérico (% de) del ≥ 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, de haberlas, en donde el Compuesto de la descripción está presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) del ≥ 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, de haberlas, en donde el Compuesto de la descripción está presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) del ≥ 90 % y un exceso diastereomérico (% de) del ≥ 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, de haberlas, en donde el % ee y % de del Compuesto de la descripción toman cualquier combinación de valores, por ejemplo, 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 %.

Los compuestos de la descripción pueden prepararse, usarse o suministrarse en forma amorfa, forma cristalina o forma semicristalina y cualquier Compuesto dado de la descripción puede formarse en más de una forma cristalina/polimórfica, que incluye formas hidratadas, p. ej., hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un

trihidrato u otra estequiometría de hidrato, y/o solvatadas. La presente descripción abarca todas y cada una de tales formas sólidas de los compuestos de la descripción.

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 disolvente adecuado tal como un disolvente 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 disolvente adecuado tal como un disolvente 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 especificación, 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 la 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 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 artes 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 de SMARCA4 pueden estar presentes en ciertos tipos de tumor/cáncer, incluyendo tumor/cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino y de ovario, y que SMARCA2 es esencial para el crecimiento de tumores que contienen dichas mutaciones de SMARCA4. Por consiguiente, los compuestos de la descripción pueden ser de valor como agentes anticancerígenos/agentes antitumorales, en particular contra tipos de cáncer/tumores que se sabe que albergan mutaciones de 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 de valor 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 también 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, por ejemplo, un animal de sangre caliente, por ejemplo, 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 de 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, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o 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 del cáncer mutado por SMARCA4.

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 otra modalidad, la presente descripción proporciona un Compuesto de la descripción o composición farmacéutica de este 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 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 dicho 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 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, la presente descripción proporciona un Compuesto de la descripción o composición farmacéutica de este para usar en la prevención o tratamiento de tumor(es) sólido(s), 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 tumor(es) sólido(s), 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 tumor(es) sólido(s) 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, la presente descripción proporciona un Compuesto de la descripción o composición farmacéutica de este para usar en la prevención o

tratamiento de tipos tumorales 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 en 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 en 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 de SMARCA4 y ciertos tipos de tumor/cáncer están asociados con tales mutaciones de 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 de 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 de SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que albergan mutaciones de 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 de 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, p.

ej., 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, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de 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, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de 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 mutado por 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 el tratamiento de un cáncer mutado por SMARCA4.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer mutado por SMARCA4 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

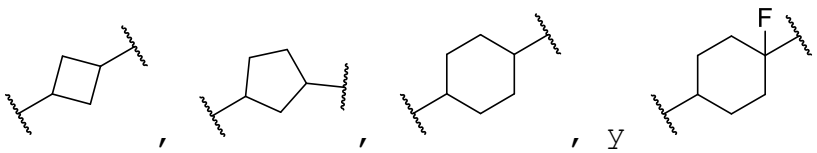
Como se usa en la presente, el término "alquilo" representa una entidad hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a una entidad alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos ilustrativos 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 especificación incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi, y *t*-butoxi.

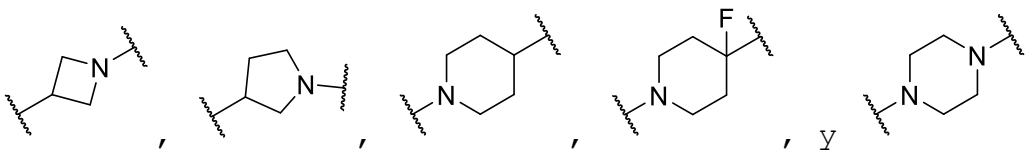
El término "cicloalquilenilo" tal como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un grupo cicloalquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el término "cicloalquilenilo(C_3-C_6)" se refiere a una 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:



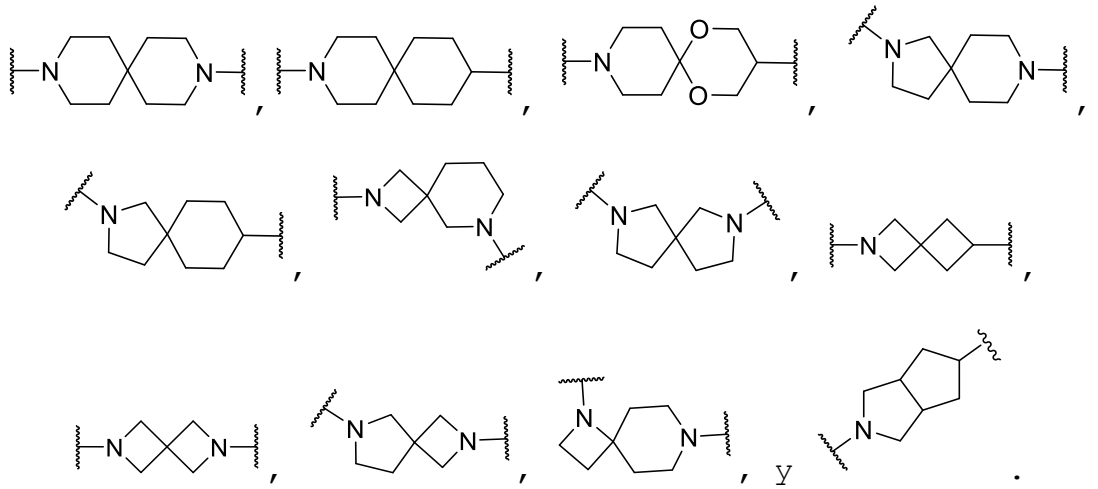
El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo o entidad que comprende un radical no aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o espirocíclico, que está saturado o parcialmente insaturado,

que tiene de 4 a 11 átomos de anillo, que incluye carbono y uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y/o nitrógeno.

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:



El término "heterocicloalquilenilo de 7 a 11 miembros", tal como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo, se refiere a una forma divalente de un sistema de anillo fusionado bicíclico (que incluye bicíclico puente), o heterocicloalquilo 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:



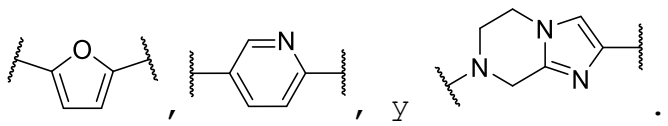
"Arilo" se refiere a grupos monocíclicos, bicíclicos fusionados, o tricíclicos fusionados opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple con la regla de Hückel. Ejemplos de grupos "arilo" son fenilo, naftilo, indenilo, dihidroindenilo, 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 una entidad de anillo arilo fusionada con una entidad de anillo heterocicloalquilo, que contienen de 5 a 10 átomos de anillo, incluidos de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o compuestos heteroarílicos heterocíclicos bicíclicos que contienen un grupo de anillo heteroarilo fusionado con un grupo anillo heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 anillos átomos, incluidos 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos útiles en la presente especificación 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, benztiazolilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, e indazolilo.

El término "heteroarilenilo de 5 a 10 miembros" como se usa en la presente descripción por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un grupo

"heteroarilo". Los ejemplos de grupos "heteroarilenilo de 5 a 10 miembros" incluyen:



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 especificación 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 descripción por sí mismo o como parte de un grupo se refiere al radical -OH.

El término "ciano" como se usa en la presente descripción 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 por 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 usar 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 están abarcada por la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, 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 espectrada 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 espejo gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta. Los enantiómeros pueden separarse por 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, por ejemplo, R o S.

Los términos y convenciones estereoquímicos usados en la especificación 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 $|R - S|*100$, donde R y S son las fracciones en mol o peso respectivas de enantiómeros en una mezcla de tal manera 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, incluyendo espectroscopia de NMR, cromatografía en columna quiral o polarimetría óptica. Los compuestos de la descripción que son racémicos pueden separarse por HPLC quiral, por ejemplo, usando una columna CHIRALPAK IE. En una modalidad, los compuestos 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 "enantioméricamente 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, incluyendo espectroscopia de NMR y cromatografía en columna.

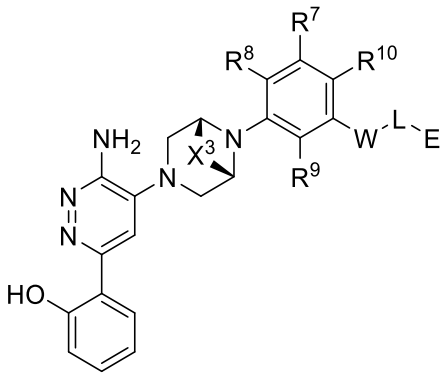
El término "diastereoenrriquecido" se refiere a una muestra de una sustancia quiral cuya relación diastereomérica es mayor que 50:50. Los compuestos enriquecidos diastereoenriquecidos pueden ser diastereoméricamente puros. Ciertos compuestos de la descripción son diastereoenriquecidos.

El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción, incluye el número mencionado ± 10 %. Por lo tanto, "alrededor de 10" significa 9 a 11.

IV. Modalidades particulares

La presente descripción también proporciona las siguientes modalidades particulares.

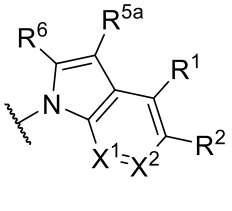
Modalidad 1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

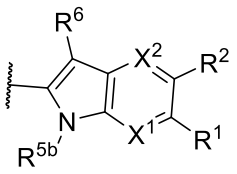
en donde:

E es:



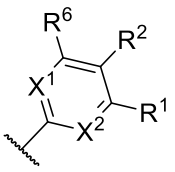
E-1

,



E-2

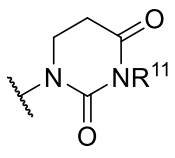
, o



E-3

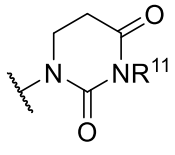
;

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



;

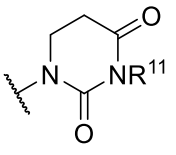
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

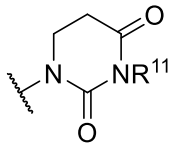
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

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

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

W es -C≡C- un enlace directo;

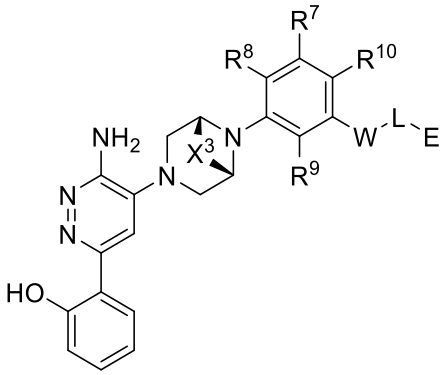
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

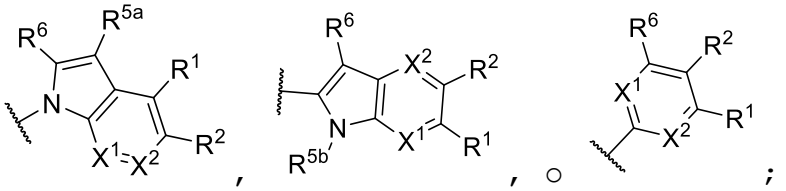
Modalidad 2. Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

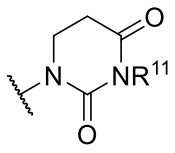
en donde:

E es:



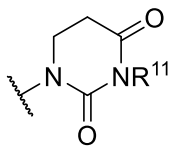
;

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



;

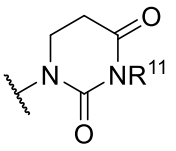
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

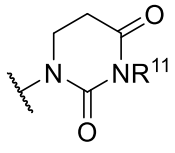
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6); 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 heteroarilenilo de 5 a 10 miembros;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6), o un enlace directo;

W es -C≡C- o un enlace directo;

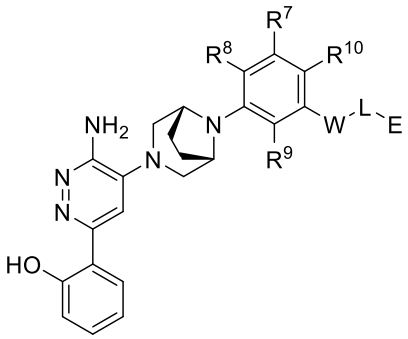
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

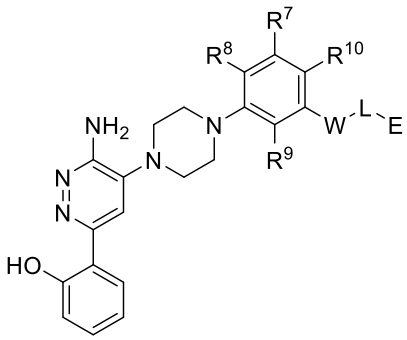
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

Modalidad 3. El compuesto de la Modalidad 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la Fórmula (II):



(II).

Modalidad 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 E es E-1.

Modalidad 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es hidrógeno.

Modalidad 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente

sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano.

Modalidad 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 7, en donde R^{5a} es metilo.

Modalidad 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es cicloalquilo(C_3-C_6).

Modalidad 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 9, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Modalidad 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es ciano.

Modalidad 13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

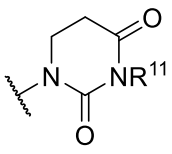
Modalidad 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde E es E-2.

Modalidad 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde E es E-3.

Modalidad 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde:

R^1 es:



; y

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

Modalidad 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la

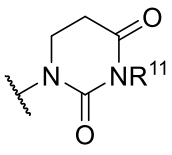
Modalidad 17, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 19. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 18, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, metilo.

Modalidad 20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 17-19, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde:

R^2 es:



; y

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

Modalidad 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 21, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 22, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro o metilo.

Modalidad 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 21-23, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad 25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-24, en donde X^1 es CR^3.

Modalidad 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 25, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 25, en donde R^3 es halógeno.

Modalidad 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 25, en donde R^3 es alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-24, en donde X^1 es N.

Modalidad 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde X^2 es CR^4.

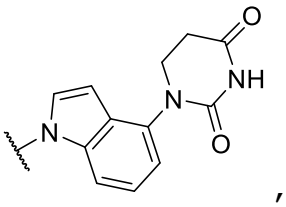
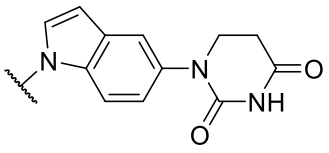
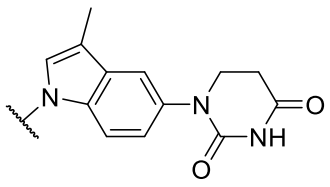
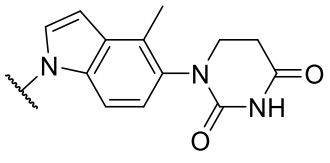
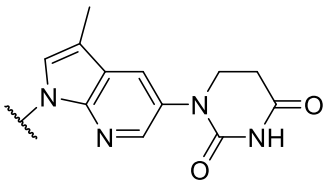
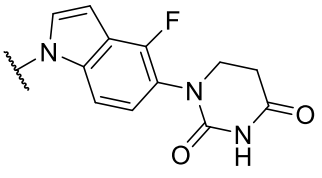
Modalidad 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 30, en donde R^4 es hidrógeno.

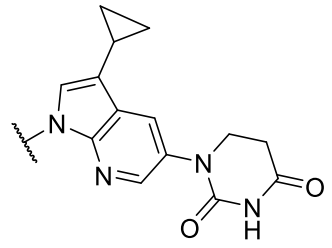
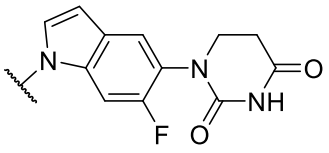
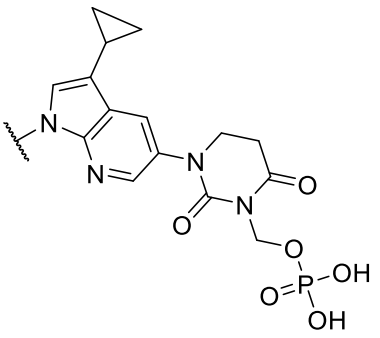
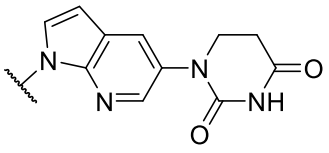
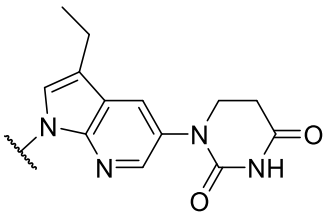
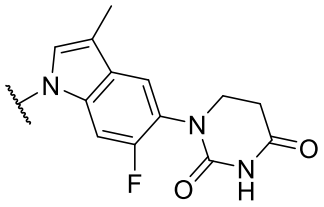
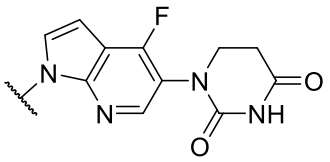
Modalidad 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 30, en donde R^4 es halógeno.

Modalidad 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 30, en donde R^4 es alquilo(C_1-C_6).

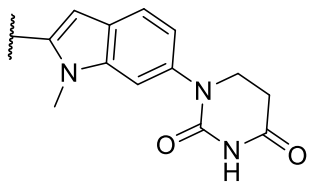
Modalidad 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde X^2 es N.

Modalidad 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 5, en donde E-1 es:

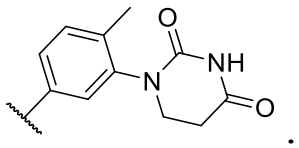

,

,

,

,

,

,

Modalidad 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 15, en donde E-2 es:



Modalidad 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 16, en donde E-3 es:

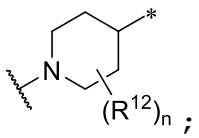


.

Modalidad 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

Modalidad 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 38, en donde:

G^1 es:



;

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

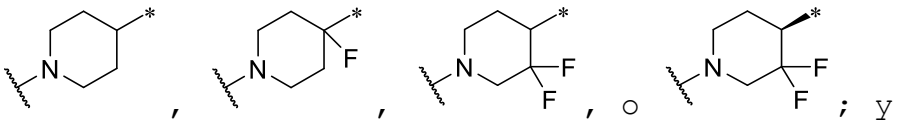
n es 0, 1, 2, o 3; y

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

Modalidad 40. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 39, en donde cada R^{12} es independientemente fluoro, metilo, metoxi, ciano o $-CHF_2$; y n es 0, 1, o 2.

Modalidad 41. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 38, en donde:

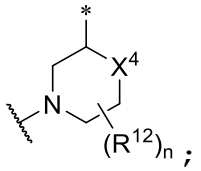
G^1 es:



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

Modalidad 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 38, en donde:

G^1 es:



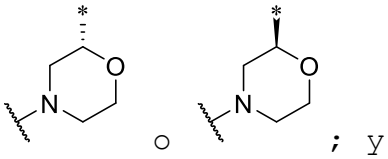
X^4 es $-O-$;

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

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

Modalidad 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 42, en donde:

G^1 es:

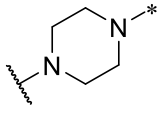


; y

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

Modalidad 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 38, en donde:

G^1 es:



; y

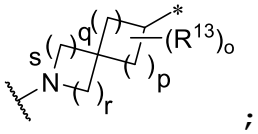
el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad 45. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde G^1 es 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.

Modalidad 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 45, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

o es 0, 1, 2, o 3;

p, q, r y s son independientemente 1, 2 o 3; y

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

Modalidad 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 46, en donde:

p y q son 1;

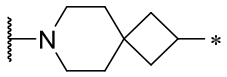
r es 1 o 2;

s es 1 o 2; y

R^{13} es halógeno.

Modalidad 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 46, en donde R^{13} es fluoro y o es 0, 1 o 2.

Modalidad 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 46, en donde G^1 es:

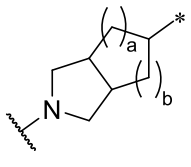


; y

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

Modalidad 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 45, en donde:

G^1 es:



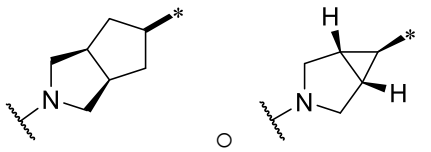
;

a es 0 o 1;

b es 0 o 1; y

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

Modalidad 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 50, en donde G^1 es:



; y

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

Modalidad 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-49, en donde G^2 es un enlace directo.

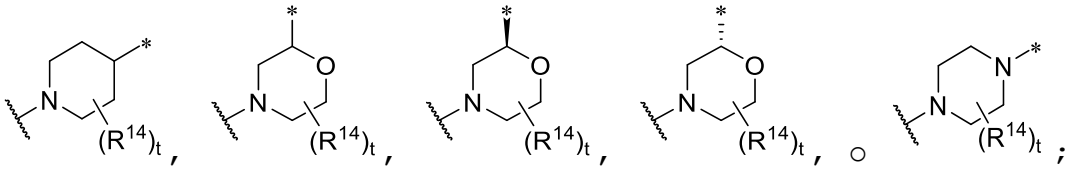
Modalidad 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-49, en donde G^2 es alquilenilo(C_1-C_6).

Modalidad 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 53, en donde G^2 es $-CH_2-$.

Modalidad 55. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-54, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

Modalidad 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 55, en donde:

G^3 es:



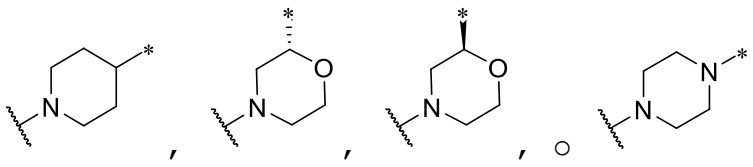
cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

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

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

Modalidad 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 56, en donde R^{14} es fluoro o metilo y t es 0 o 1.

Modalidad 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 56, en donde G^3 es:



Modalidad 59. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una

cualquiera de las Modalidades 1-54, en donde G^3 es 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.

Modalidad 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 59, en donde G^3 es:

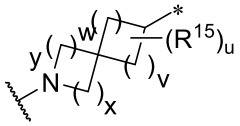


; y

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

Modalidad 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 59, 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;

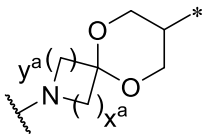
v, w, x e y son independientemente 1, 2 o 3; y

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

Modalidad 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 61, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Modalidad 63. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 59, en donde:

G^3 es:

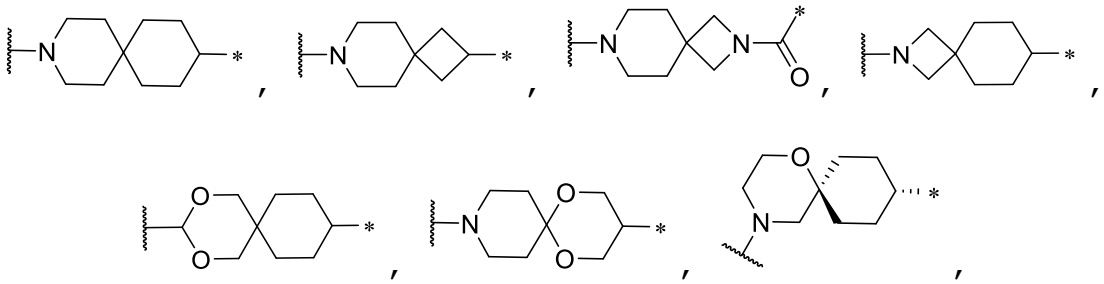


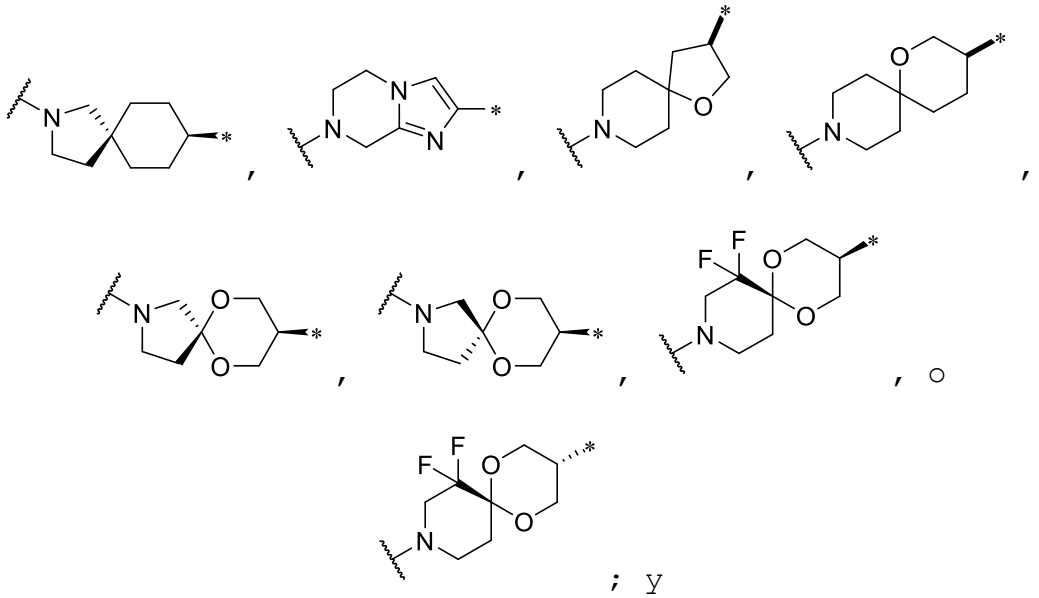
;

x^a e y^a son independientemente 1, 2 o 3; y

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

Modalidad 64. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 59, en donde G^3 es:





; y

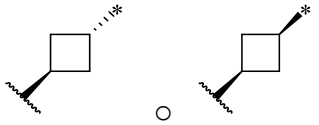
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad 65. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde G^4 es alquilenilo(C_1-C_6).

Modalidad 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 65, en donde G^4 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

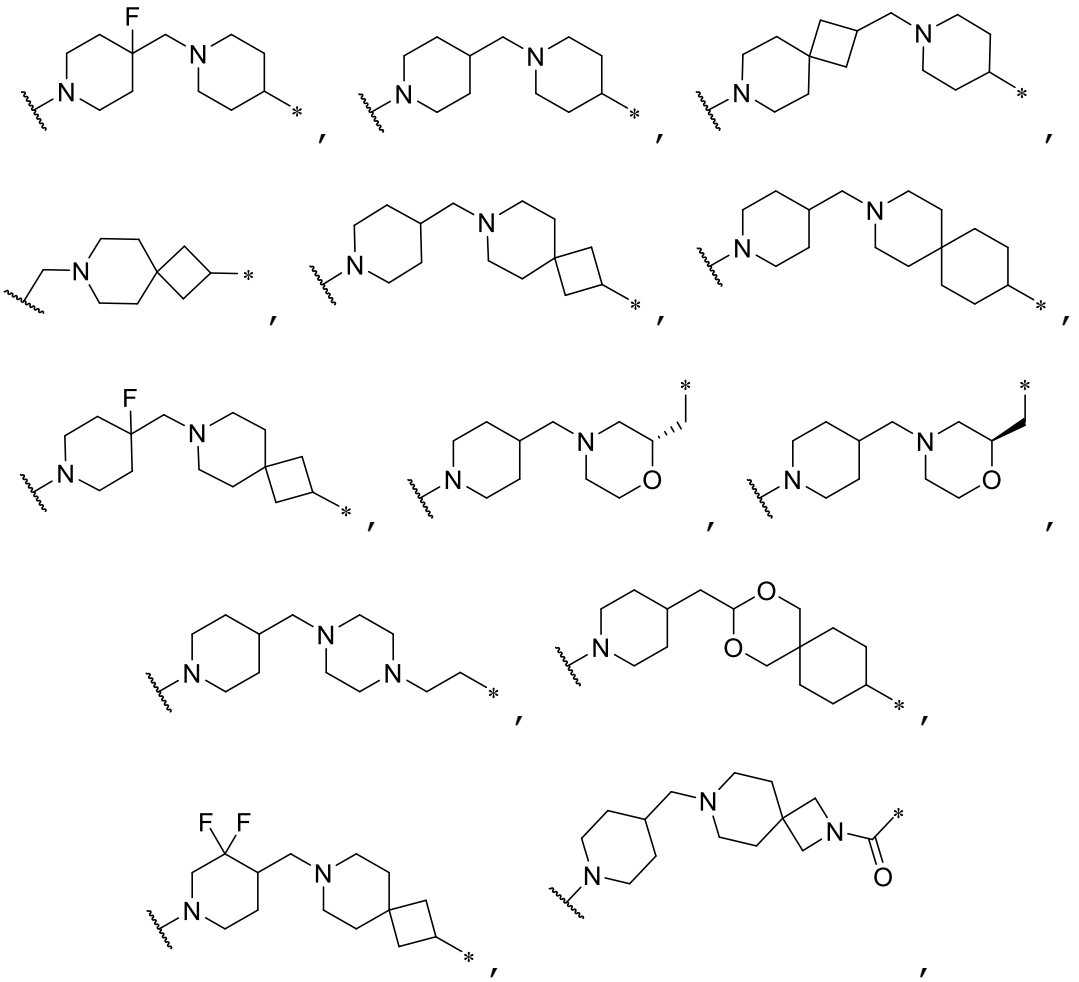
Modalidad 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 2-64, en donde G^4 es cicloalquilenilo(C_3-C_6).

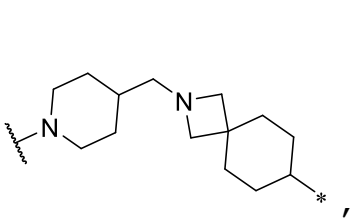
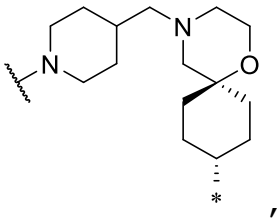
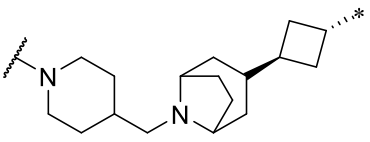
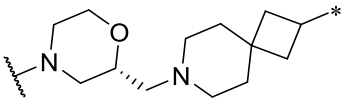
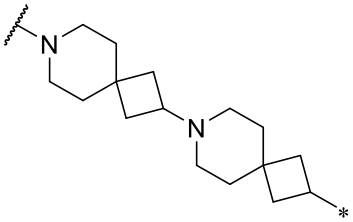
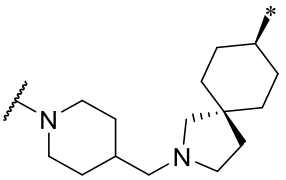
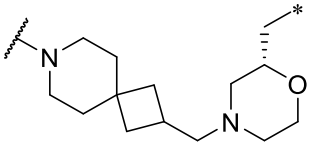
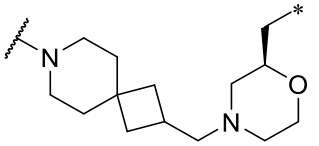
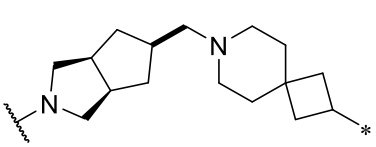
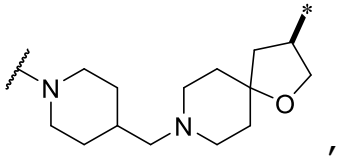
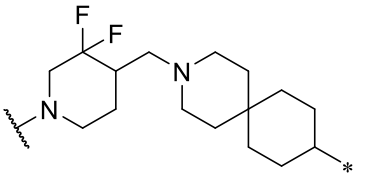
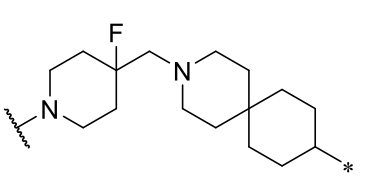
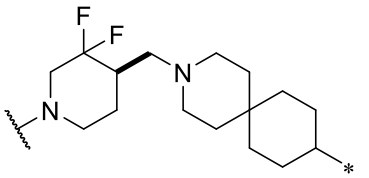
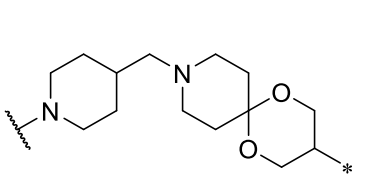
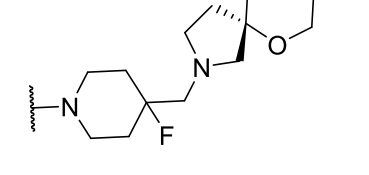
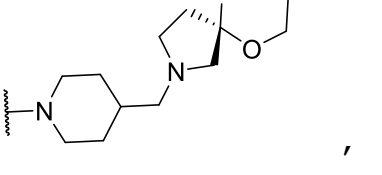
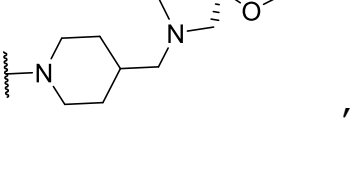
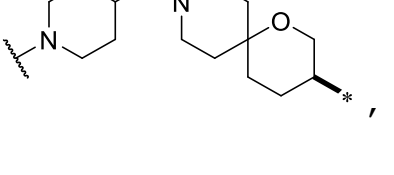
Modalidad 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 67, en donde G^4 es:



Modalidad 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-64, en donde G^4 es un enlace directo.

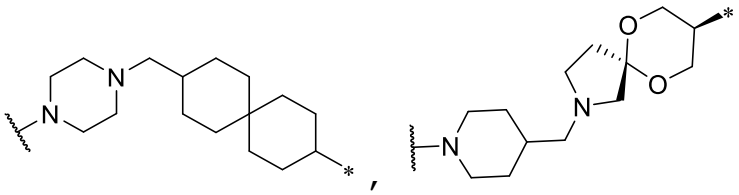
Modalidad 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades 1-37, en donde L es:

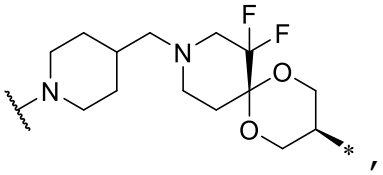
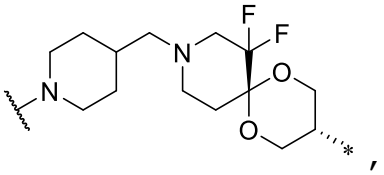
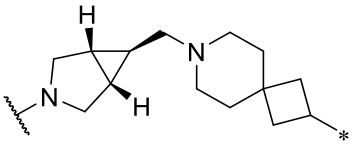
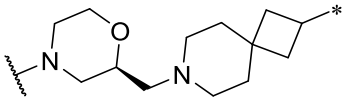



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

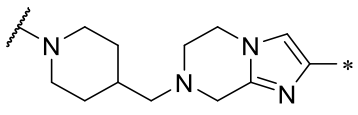
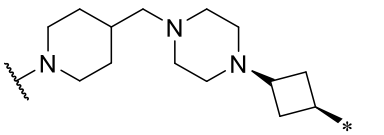
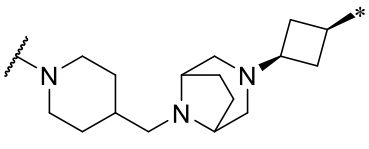
,







; y

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

Modalidad 71. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades 2-37, en donde L es:




; y

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

Modalidad 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-71, en donde W es -C≡C-.

Modalidad 73. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-71, en donde W es un enlace directo.

Modalidad 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-73, 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 75. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 74, en donde R^7 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 76. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 75, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Modalidad 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 74-76, en donde R^8, R^9 y R^{10} son H.

Modalidad 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-76, 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 79. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 78, en donde R^8 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 79, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Modalidad 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 78-80, en donde R^7, R^9 y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-76 o 67-69, 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 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 82, en donde R^9 es halógeno.

Modalidad 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 83, en donde R^9 es fluoro.

Modalidad 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 82-84, en donde R^7, R^8 y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-76, 78-80 u 82-84, 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.

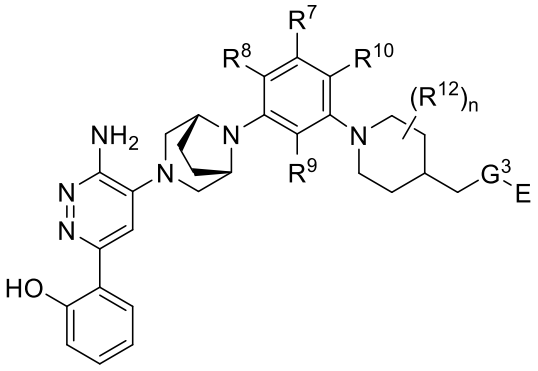
Modalidad 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 86, en donde R^{10} es halógeno.

Modalidad 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 87, en donde R^{10} es fluoro.

Modalidad 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 86-88, en donde R^7, R^8 y R^9 son hidrógeno.

Modalidad 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-73, en donde R^7, R^8, R^9 y R^{10} son H.

Modalidad 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-2, 5-9 o 35 que tiene la Fórmula (IV):



(IV),

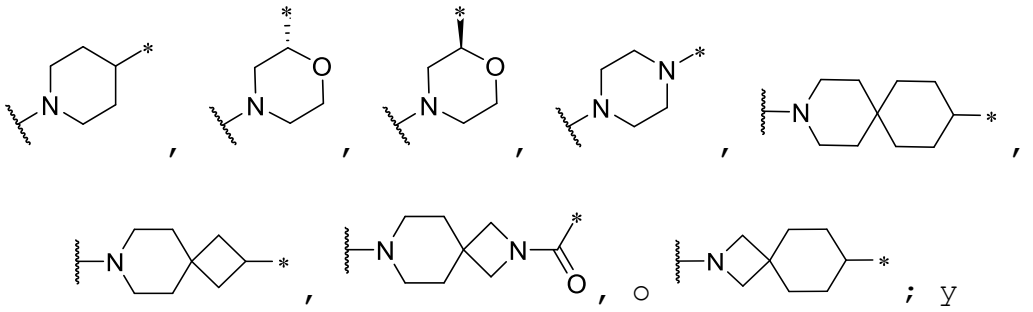
en donde:

cada R^{12} es independientemente fluoro;

n es 0, 1, o 2; y

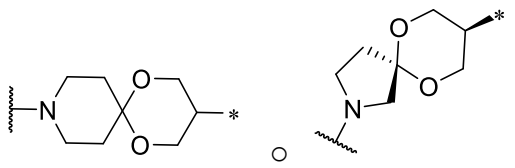
R^7, R^8, R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, fluoro, o metilo.

Modalidad 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 91, en donde: G^3 es:



G^4 es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Modalidad 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 91, en donde G^3 es:

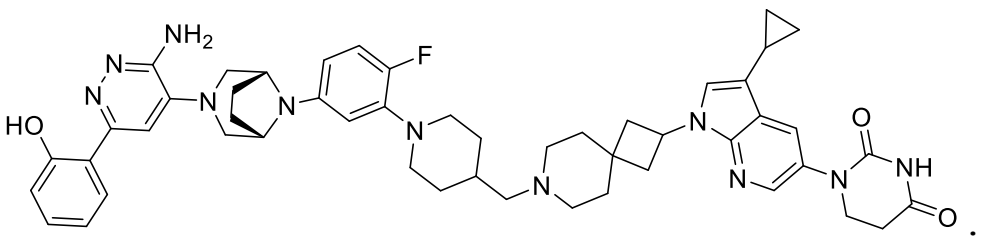


Modalidad 94. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de compuestos 1.

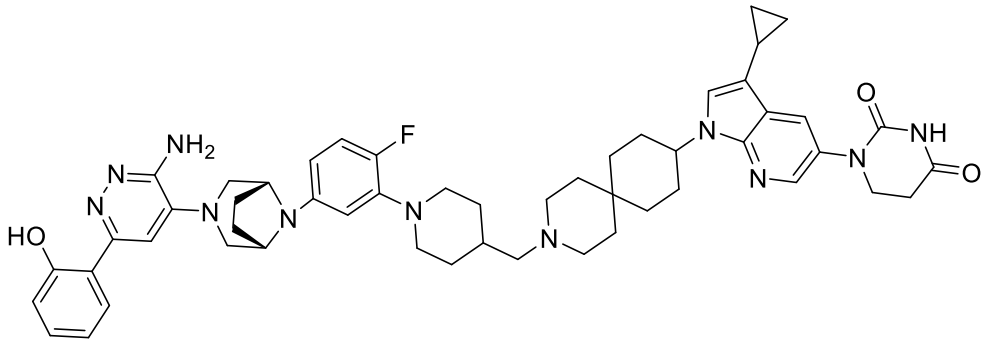
Modalidad 95. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 1 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos de la Lista de compuestos 2 y/o la Lista de compuestos 3.

Modalidad 96. 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.

Modalidad 97. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 94, en donde el compuesto es:

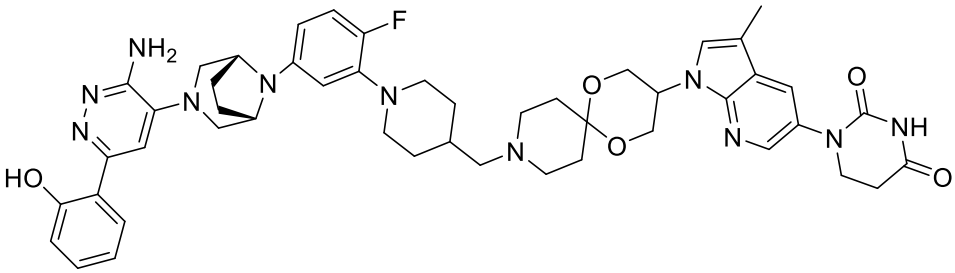


Modalidad 98. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 94, en donde el compuesto es:



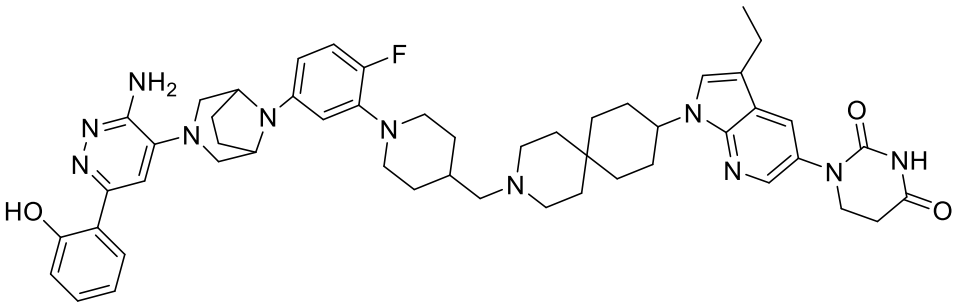
.

Modalidad 99. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 94, en donde el compuesto es:



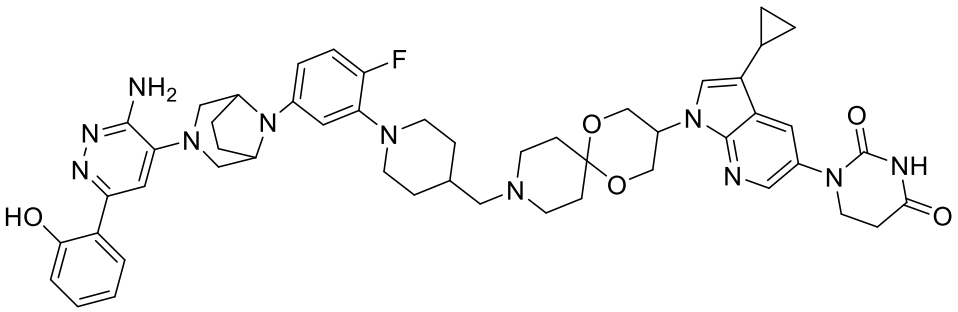
.

Modalidad 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 96, en donde el compuesto es:



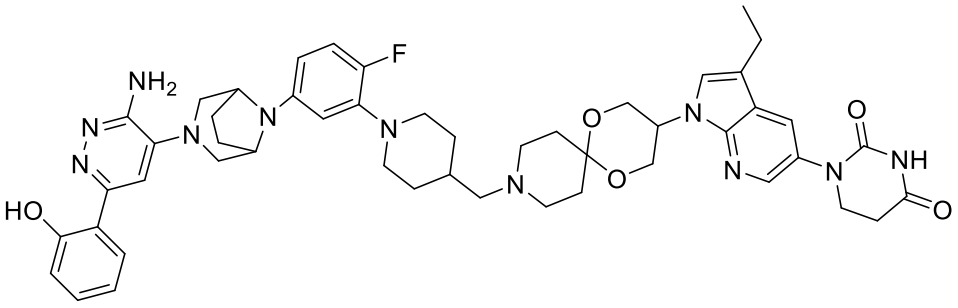
.

Modalidad 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 96, en donde el compuesto es:



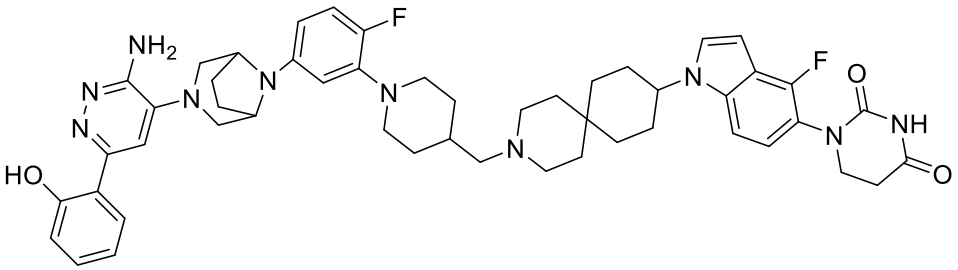
.

Modalidad 102. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 96, en donde el compuesto es:



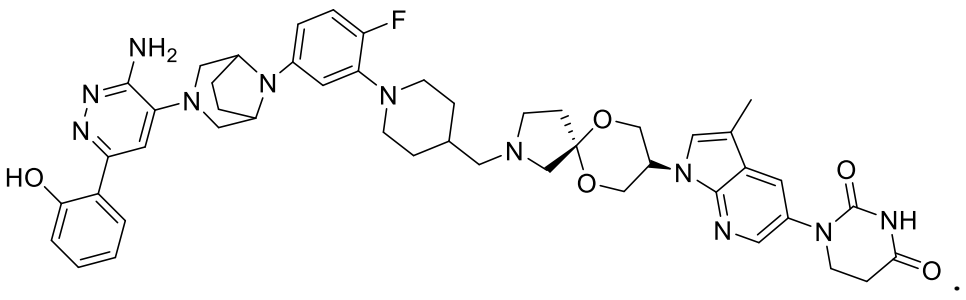
.

Modalidad 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 96, en donde el compuesto es:



.

Modalidad 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 96, en donde el compuesto es:



.

Modalidad 105. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 106. 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 Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105.

Modalidad 107. 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 1-104, o la composición de la Modalidad 105.

Modalidad 108. 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 1-104, o la composición de la Modalidad 105.

Modalidad 109. El método de la Modalidad 108, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad 110. El método de la Modalidad 108, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 111. El método de una cualquiera de las Modalidades 108-110, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 112. El método de una cualquiera de las Modalidades 108-110, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Modalidad 113. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 114. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 115. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105 para usar en el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad 116. El compuesto para usar de la Modalidad 115, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad 117. El compuesto para usar de la Modalidad 115, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 118. El compuesto para usar de una cualquiera de las Modalidades 115-117, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 119. El compuesto para usar de una cualquiera de las Modalidades 115-117, en donde el cáncer es

cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Modalidad 120. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 121. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105, en la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad 122. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1-104, o la composición de la Modalidad 105, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad 123. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la Modalidad 122, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

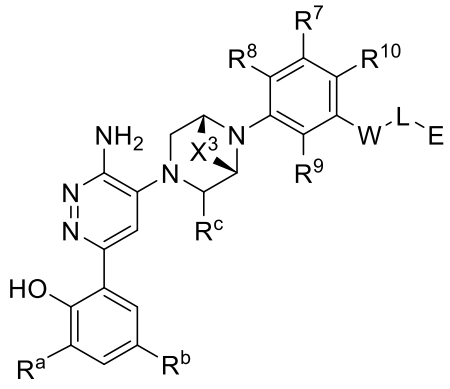
Modalidad 124. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la Modalidad 122, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad 125. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las Modalidades 122-124, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad 126. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las Modalidades 122-124, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

La presente descripción también proporciona las siguientes modalidades particulares.

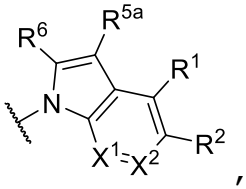
Modalidad A 1. Un compuesto de la Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

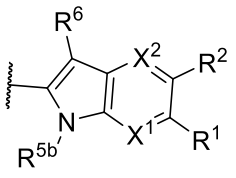


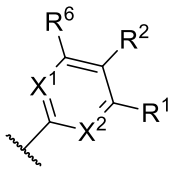
(A),

en donde:

E es:

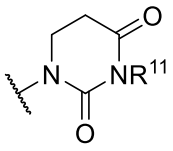


,


, o


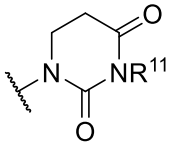
;

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



;

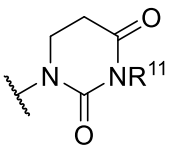
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

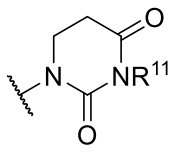
con las siguientes condiciones:

(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(C1-C6), cicloalquilo(C3-C6), 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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$;

o X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); cicloalquilenilo(C_3-C_6); -O-CH_2-CH_2-; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), ciano, o hidroxilo; o 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;

G^2 es alquilenilo(C_1-C_6), -C(=O)-, heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres fluoro, o un enlace directo;

G^3 es -C(=O)-; -C(=O)-CH_2CH_2-; alquilenilo(C_1-C_6); tetrahidronaftalenilo; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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; heterocicloalquilo de 7 a 11 miembros-C(=O)-, o 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;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros; o un enlace directo;

W es -C≡C- o un enlace directo;

R^7 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

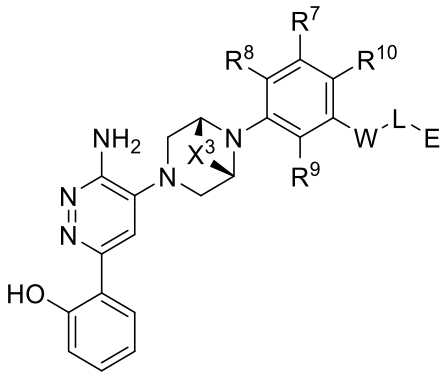
R^{10} es hidrógeno; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos; ciano; o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b es hidrógeno o halógeno; y

R^c es hidrógeno o metilo.

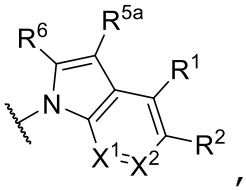
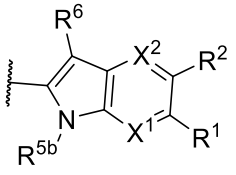
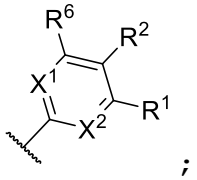
Modalidad A 2. Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



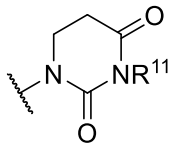
(I),

en donde:

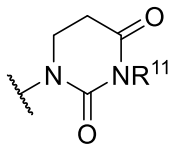
E es:


, 
, o 
;

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

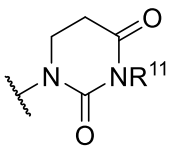

;

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


;

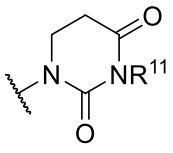
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$;

o X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

W es $-C\equiv C-$ o un enlace directo;

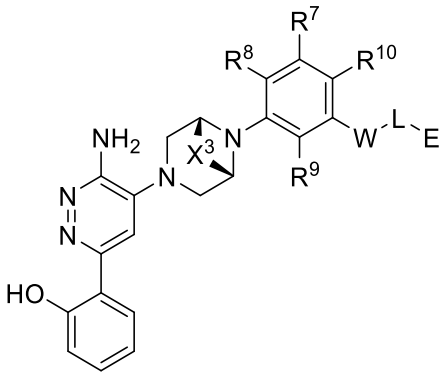
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

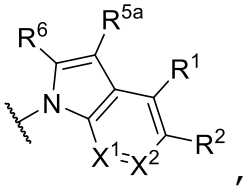
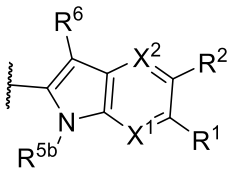
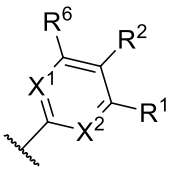
Modalidad A 3. Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



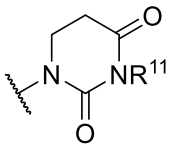
(I),

en donde:

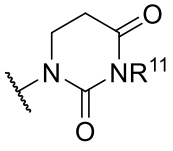
E es:

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

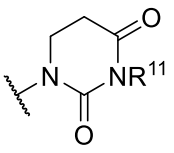


R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



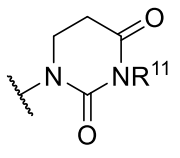
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros sustituido opcionalmente con 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 heteroarilenilo de 5 a 10 miembros;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6), o un enlace directo;

W es $-C\equiv C-$ o un enlace directo;

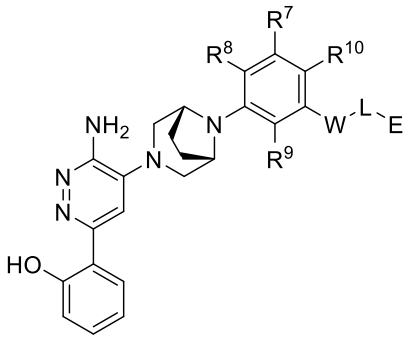
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

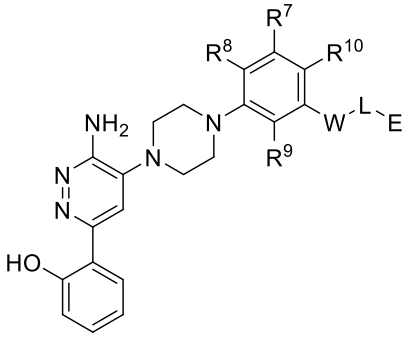
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

Modalidad A 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 2 o 3 que tiene la Fórmula (II):



(II).

Modalidad A 5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 2 o 3 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 R^{5a} es hidrógeno.

Modalidad A 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^{5a} es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano.

Modalidad A 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 7, en donde R^{5a} es metilo.

Modalidad A 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^{5a} es cicloalquilo(C_3-C_6).

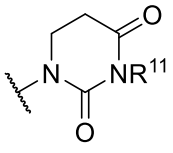
Modalidad A 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 9, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Modalidad A 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1- 5, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad A 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^{5a} es ciano.

Modalidad A 13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde:

R^1 es:



; y

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

Modalidad A 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una

cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo(C_1-C_6).

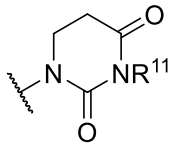
Modalidad A 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro o metilo.

Modalidad A 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad A 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde:

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

R^2 es:



.

Modalidad A 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 17, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad A 19. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 18, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro o metilo.

Modalidad A 20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 17-19, en donde R^{11} es hidrógeno.

Modalidad A 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^1 es CR^3.

Modalidad A 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 21, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad A 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 21, en donde R^3 es halógeno.

Modalidad A 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 21, en donde R^3 es alquilo(C_1-C_6).

Modalidad A 25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^1 es N.

Modalidad A 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^2 es CR^4.

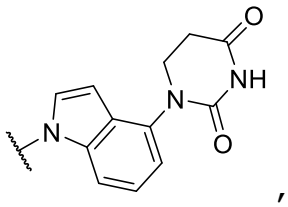
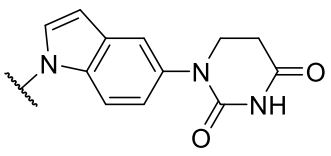
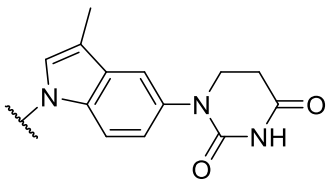
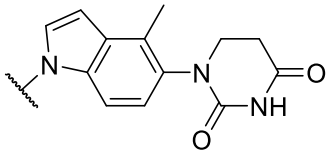
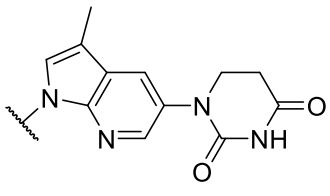
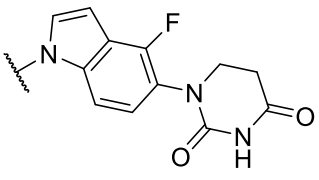
Modalidad A 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 26, en donde R^4 es hidrógeno.

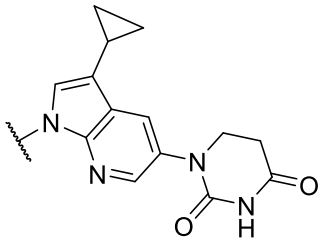
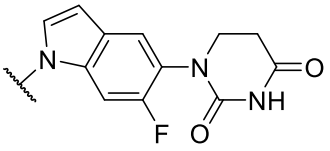
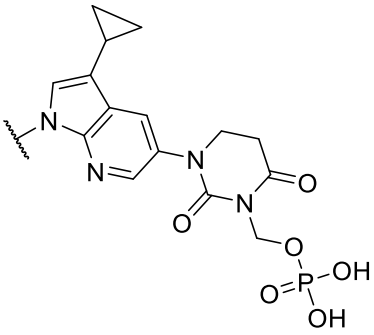
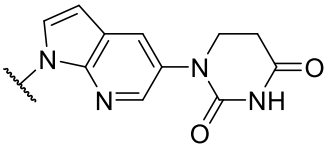
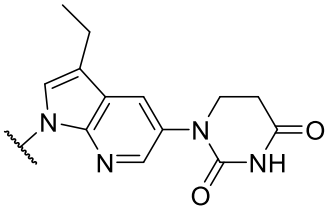
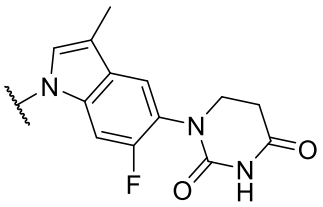
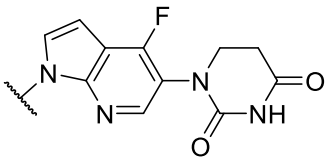
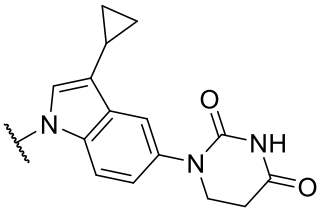
Modalidad A 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 26, en donde R^4 es halógeno.

Modalidad A 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 26, en donde R^4 es alquilo(C_1-C_6).

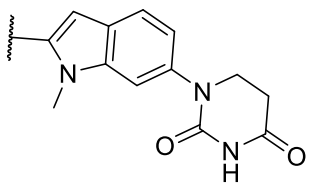
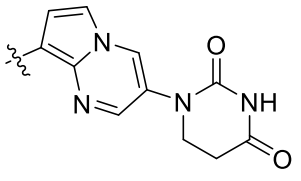
Modalidad A 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde X^2 es N.

Modalidad A 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde E es:

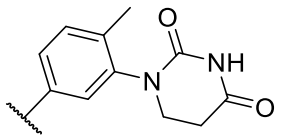

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,
o

.

Modalidad A 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde E es:


o

.

Modalidad A 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-5, en donde E es:

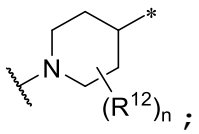


.

Modalidad A 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades a 1-33, en donde G^1 es cicloalquilenilo(C_3-C_6); o heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), ciano, o hidroxilo.

Modalidad A 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 34, en donde:

G^1 es:



;

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

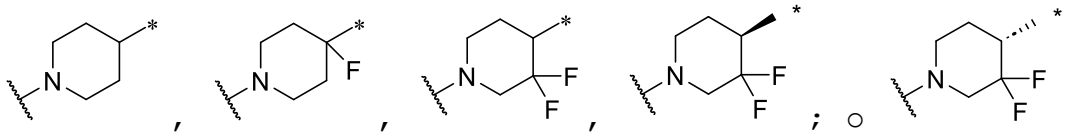
n es 0, 1, 2, o 3; y

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

Modalidad A 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad 35, en donde cada R^{12} es independientemente fluoro, metilo, metoxi, ciano o $-CHF_2$; y n es 0, 1, o 2.

Modalidad A 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 35, en donde:

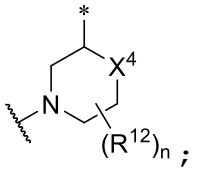
G^1 es:



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

Modalidad A 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 34, en donde:

G^1 es:



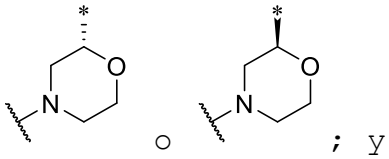
en donde X^4 es –O–;

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

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

Modalidad A 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 38, en donde:

G^1 es:

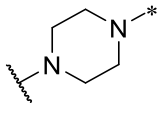


; y

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

Modalidad A 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 34, en donde:

G^1 es:



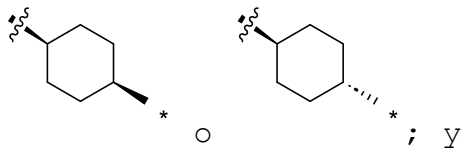
; y

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

Modalidad A 41.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1, en donde G^1 es ciclohexilenilo.

Modalidad A 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 41, en donde:

G^1 es:

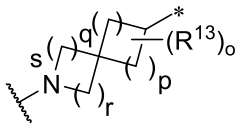


el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad A 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-33, en donde G^1 es 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.

Modalidad A 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 43, en donde:

G^1 es:



cada R^{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

o es 0, 1, 2, o 3;

p, q, r, y s son independientemente 1 o 2;

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

Modalidad A 45. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 44, en donde:

p y q son 1;

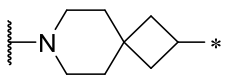
r es 1 o 2;

s es 1 o 2; y

R^{13} es halógeno.

Modalidad A 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 45, en donde R^{13} es fluoro y o es 0, 1 o 2.

Modalidad A 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 44, en donde G^1 es:

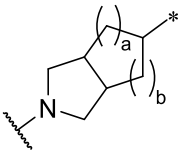


; y

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

Modalidad A 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 43, en donde:

G^1 es:



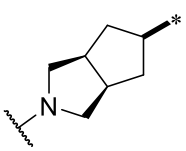
;

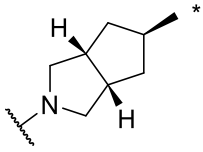
a es 0 o 1;

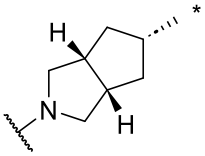
b es 0 o 1; y

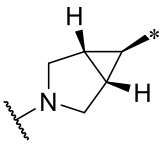
el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Modalidad A 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 48, en donde G^1 es:



,


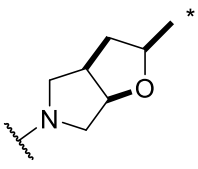
,


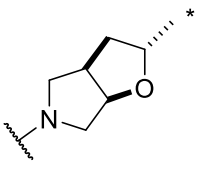
, o


, y

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

Modalidad A 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 43, en donde G^1 es:



o


; y

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

Modalidad A 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-50, en donde G^2 es un enlace directo.

Modalidad A 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1 o 6-50, en donde G^2 es un C(=O).

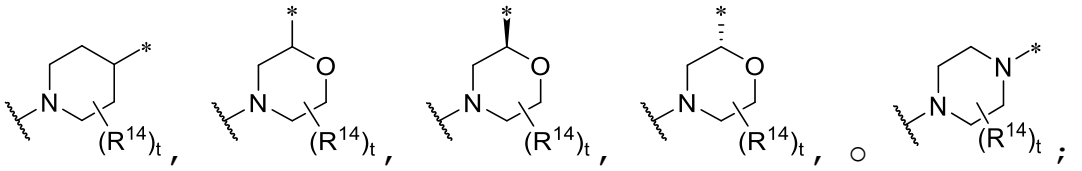
Modalidad A 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-50, en donde G^2 es alquilenilo(C_1-C_6).

Modalidad A 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 53, en donde G^2 es $-CH_2-$.

Modalidad A 55.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-54, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

Modalidad A 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 55, en donde:

G^3 es:



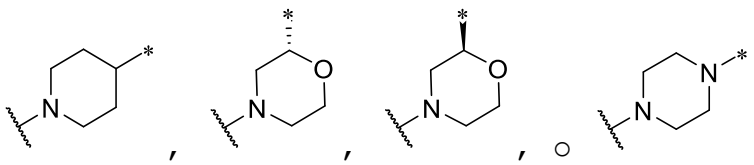
cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

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

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

Modalidad A 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 56, en donde R^{14} es fluoro o metilo y t es 0 o 1.

Modalidad A 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 56, en donde G^3 es:

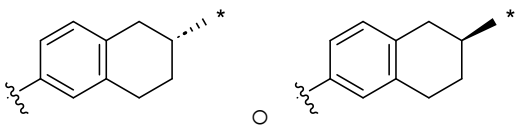


el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 59.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-54, en donde G^3 es

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.

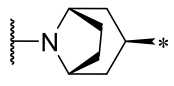
Modalidad A 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1, en donde G^3 es



; y

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

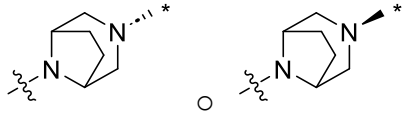
Modalidad A 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, en donde G^3 es:



; y

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

Modalidad A 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, en donde G^3 es:

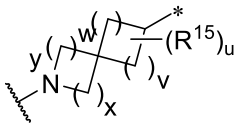


; y

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

Modalidad A 63. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, 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, e y son independientemente 1, 2, o 3; y

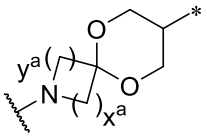
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 64. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 63, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Modalidad A 65. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 63, en donde R^{15} es fluoro.

Modalidad A 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, en donde:

G^3 es:

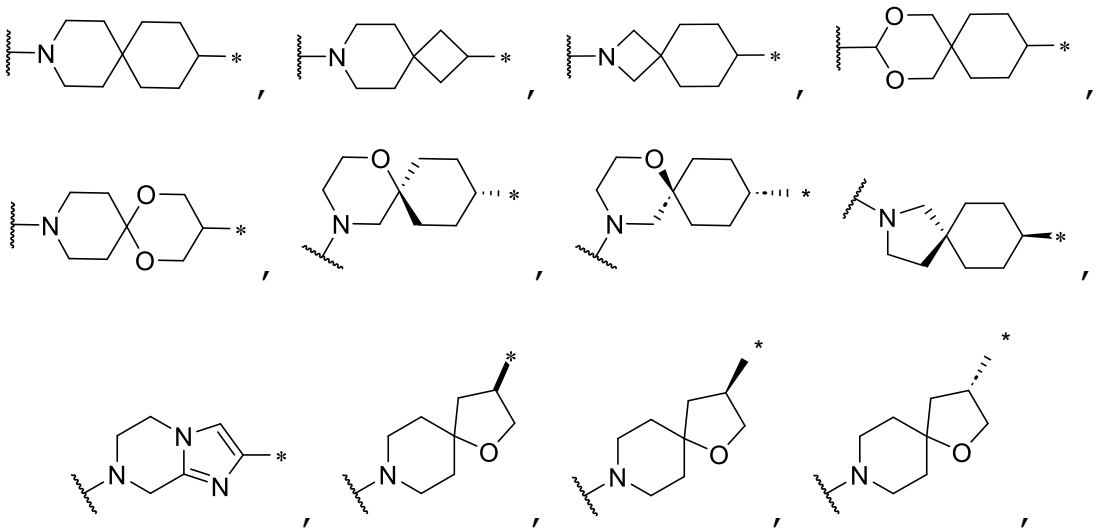


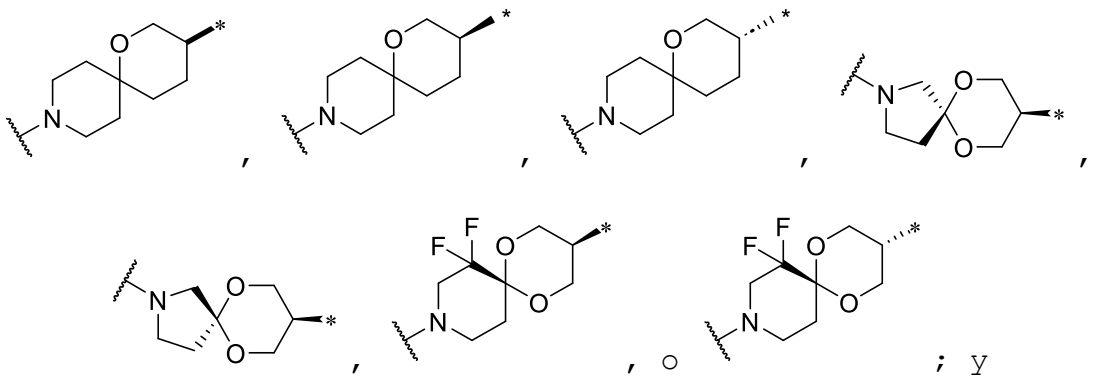
;

x^a e y^a son independientemente 1 o 2; y

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

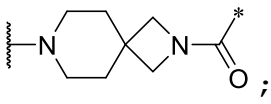
Modalidad A 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 59, en donde G^3 es:





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

Modalidad A 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1, en donde G^3 es



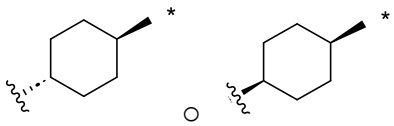
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-68, en donde G^4 es alquilenilo(C_1-C_6).

Modalidad A 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 69, en donde G^4 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

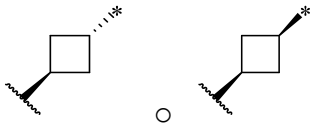
Modalidad A 71. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1, en donde G^4 es cicloalquilenilo (C_3-C_6).

Modalidad A 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 71, en donde G^4 es:

 o ; y

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

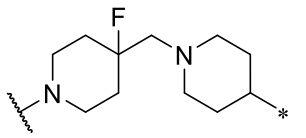
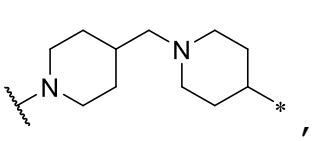
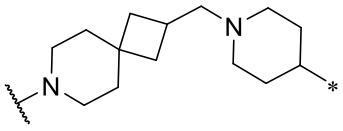
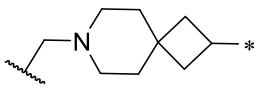
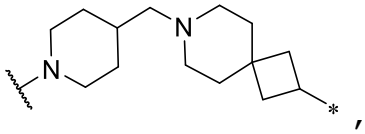
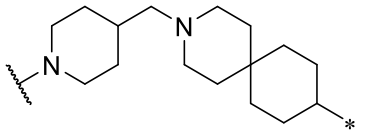
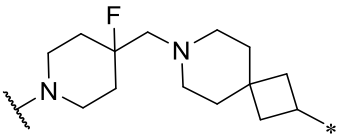
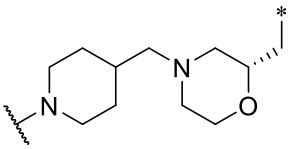
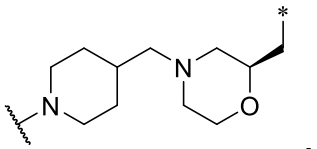
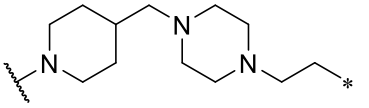
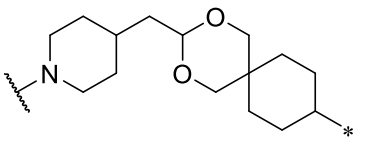
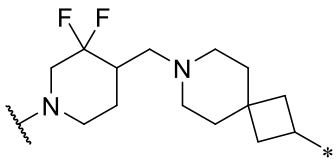
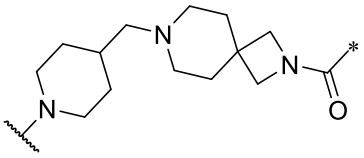
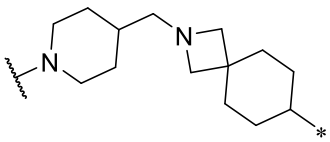
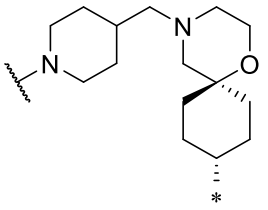
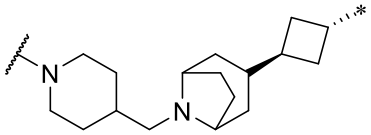
Modalidad A 73. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 71, en donde G^4 es:

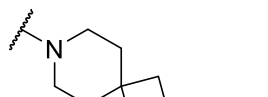
 o ; y

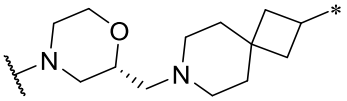
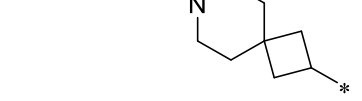
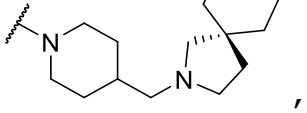
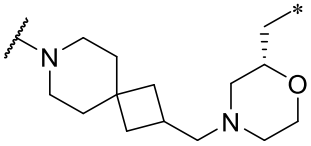
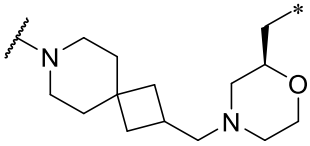
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Modalidad A 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-68, en donde G^4 es un enlace directo.

Modalidad A 75.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades A 1-33, en donde L es:

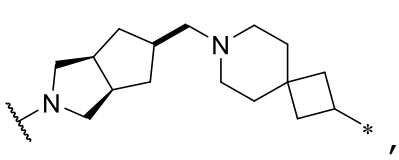
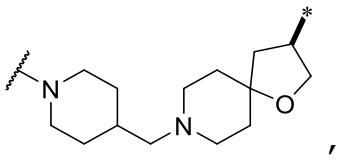
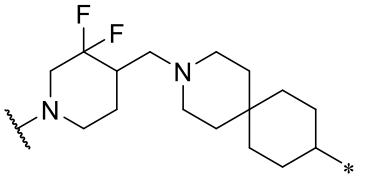
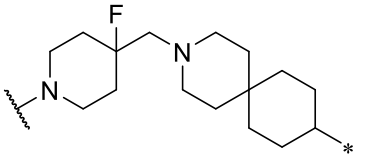
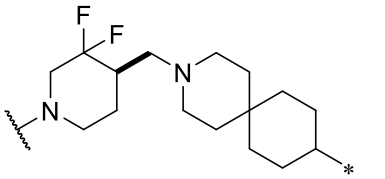
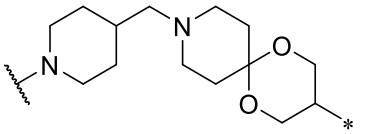
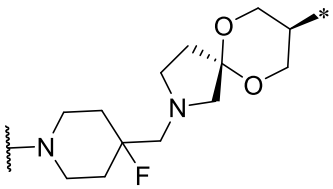
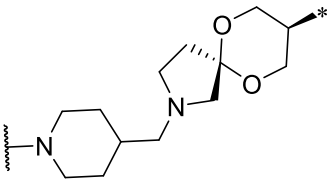
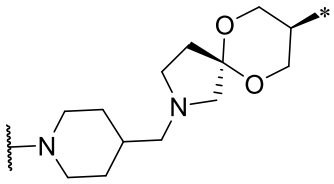
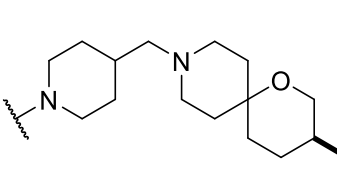
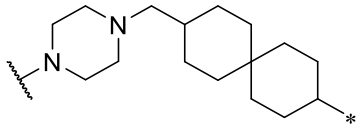
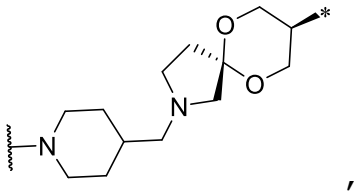
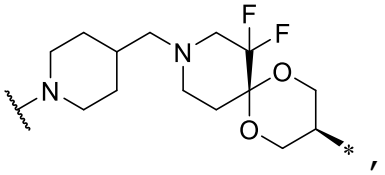

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

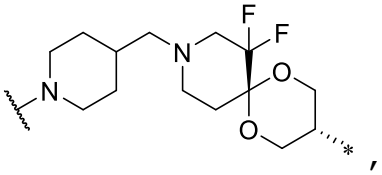
,

,

,

,

,

,

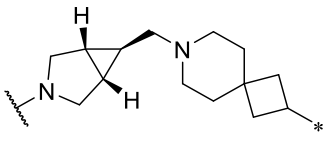
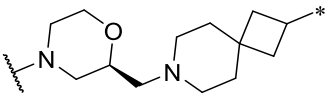
,

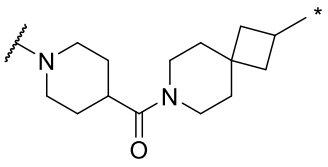
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

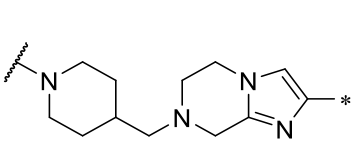
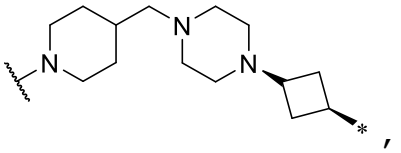
,

,

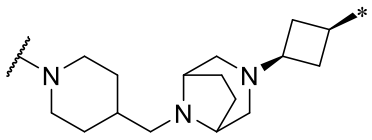
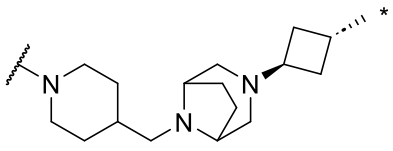


, o

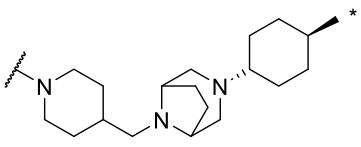

; y

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

Modalidad A 76.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las Modalidades A 1-33, en donde L es:



,


;

, o


y

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

Modalidad A 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-76, en donde W es -C≡C-.

Modalidad A 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-76, en donde W es un enlace directo.

Modalidad A El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son H.

Modalidad A 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, 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 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 80, en donde R^7 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad A 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 81, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Modalidad A 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 80-82, en donde R^8, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, 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 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 84, en donde R^8 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Modalidad A 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 85, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Modalidad A 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 84-86, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, 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 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 88, en donde R^9 es halógeno.

Modalidad A 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 89, en donde R^9 es fluoro.

Modalidad A 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 88-90, en donde R^7, R^8, y R^{10} son hidrógeno.

Modalidad A 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, 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 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 92, en donde R^{10} es halógeno.

Modalidad A 94. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 93, en donde R^{10} es fluoro.

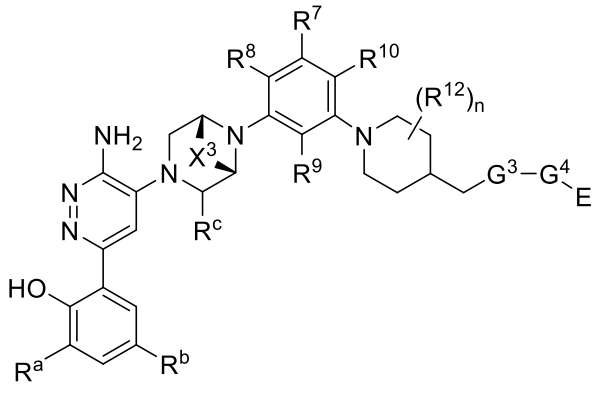
Modalidad A 95. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 92-94, en donde R^7, R^9, y R^9 son hidrógeno.

Modalidad A 96. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-78, en donde R^{10} es ciano.

Modalidad A 97. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la

Modalidad A 96, en donde R^{10} es ciano; y R7, R8, y R9 son hidrógeno.

Modalidad A 98.Un compuesto de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



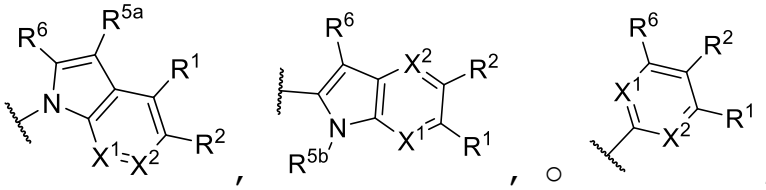
(V),

en donde:

cada R^{12} es fluoro o hidroxilo;

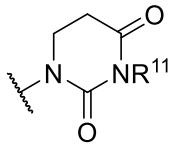
n es 0, 1, 2, o 3;

E es:



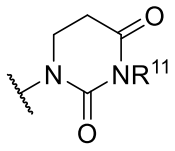
;

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



;

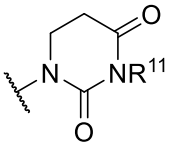
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

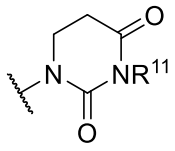
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o está ausente;

G^3 es tetrahidronaftaleno; heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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; heterocicloalquilo de 7 a 11 miembros-C(=O)-, o 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;

G^4 está ausente o es ciclobutilenilo;

R7, R8, R9, y R10 son independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, o ciano;

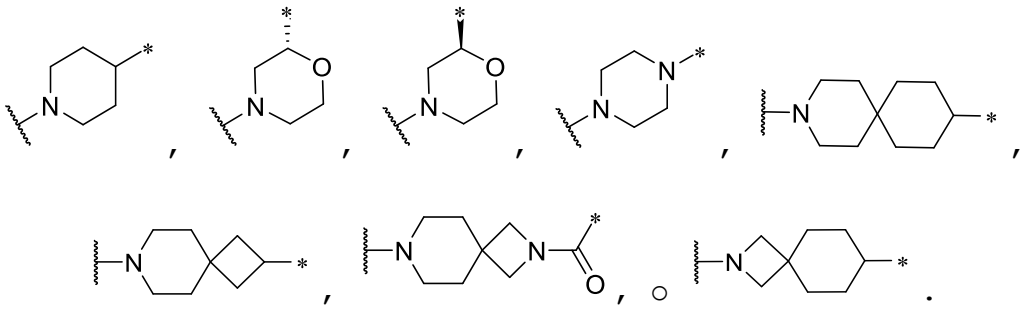
R^a es hidrógeno, cloro, metilo, o fluoro;

R^b es hidrógeno, cloro, metilo, o fluoro, y

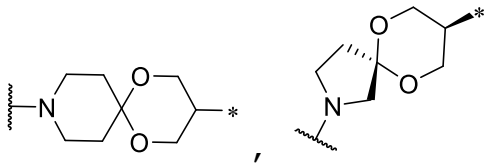
R^c es hidrógeno o metilo.

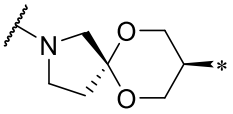
Modalidad A 99. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 98, en donde:

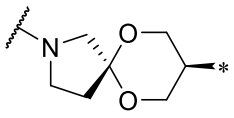
G^3 es:



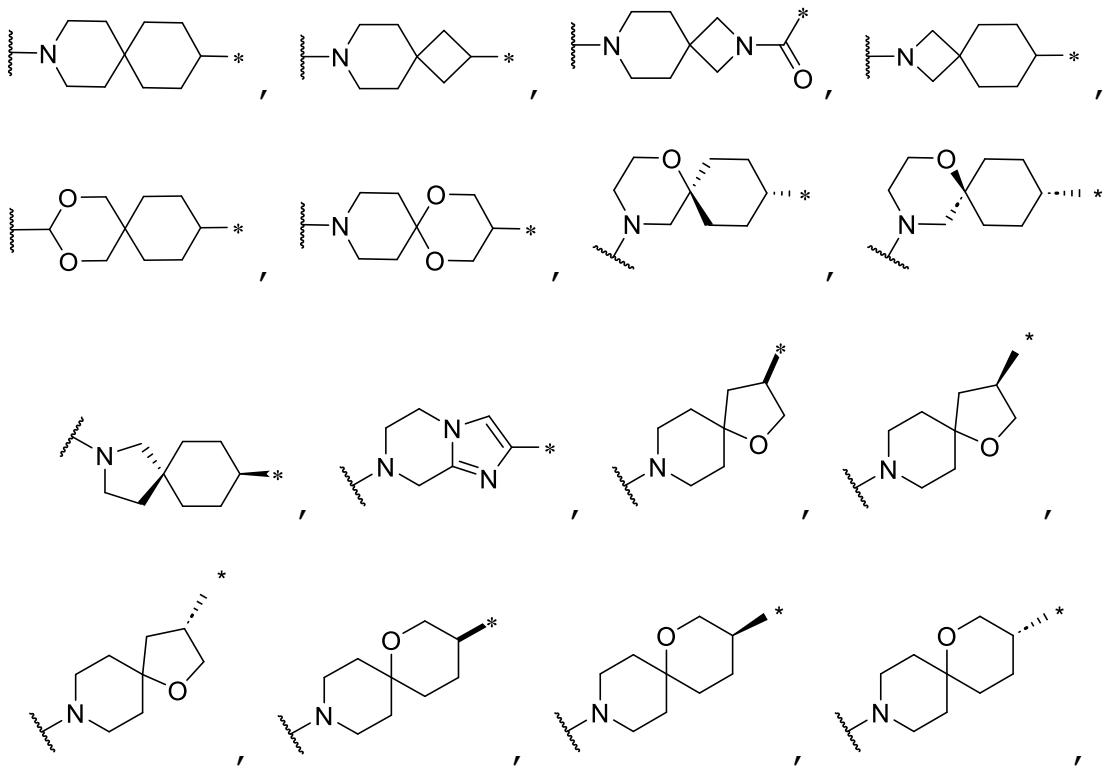
Modalidad A 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 98, en donde G^3 es:

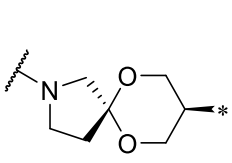


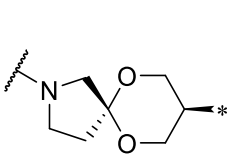

, o


.

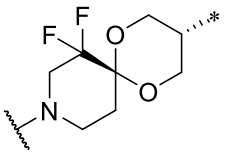
Modalidad A 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 98, en donde G^3 es:





,


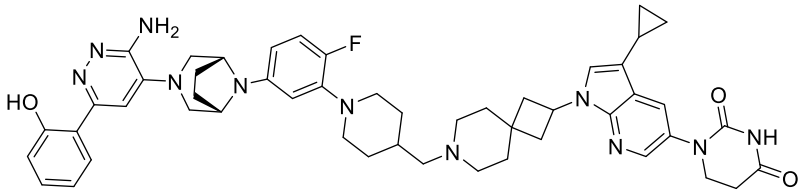
,


, o


.

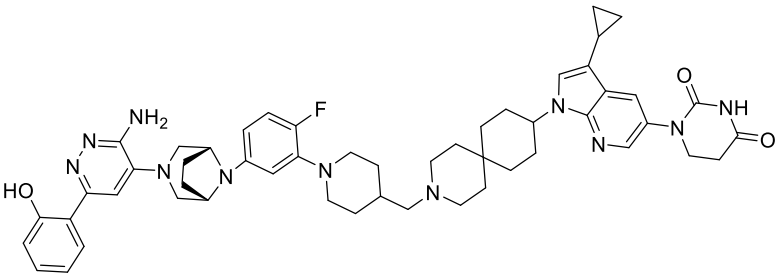
Modalidad A 102. El compuesto de acuerdo con la Modalidad A1, o sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de uno o más de los compuestos de la Lista de compuestos 1, Lista de compuestos 2, Lista de compuestos 3, Lista de compuestos 4 y/o Lista de compuestos 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Modalidad A 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



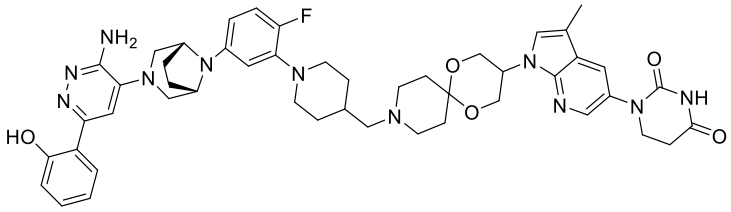
.

Modalidad A 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



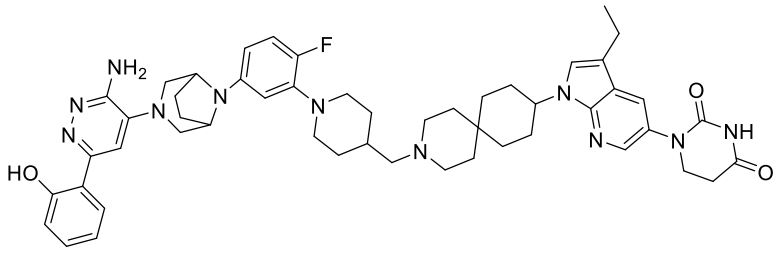
.

Modalidad A 105. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



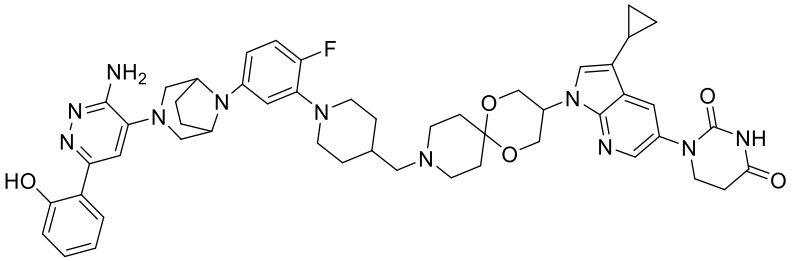
.

Modalidad A 106. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



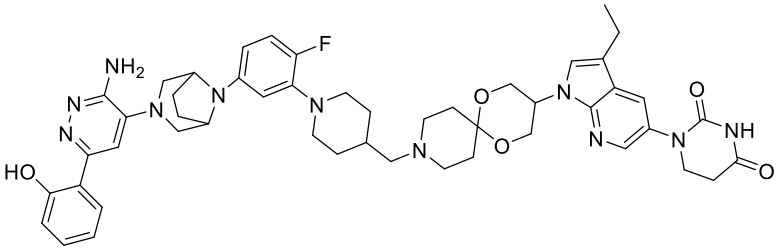
.

Modalidad A 107. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



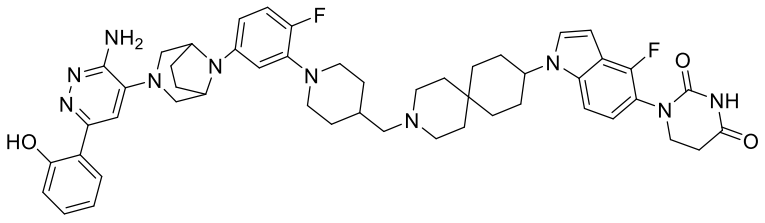
.

Modalidad A 108. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



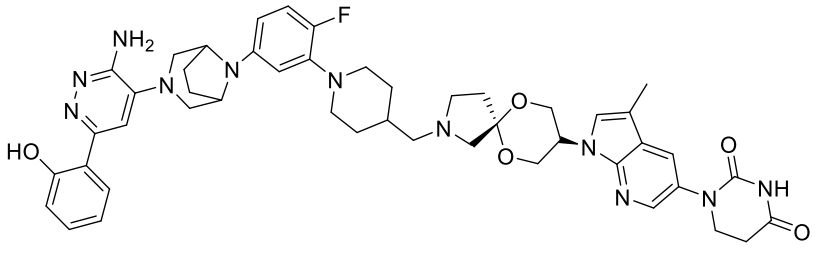
.

Modalidad A 109. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



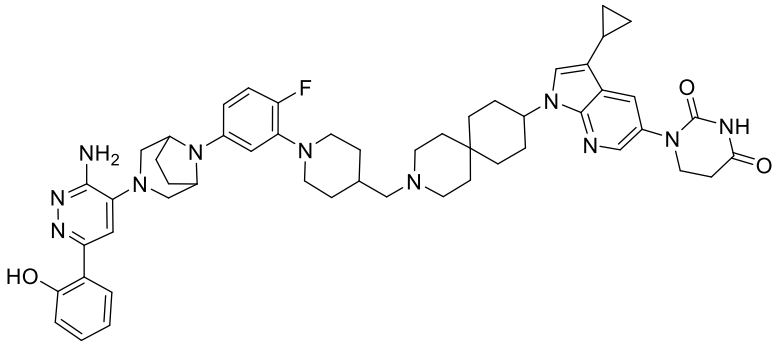
.

Modalidad A 110. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



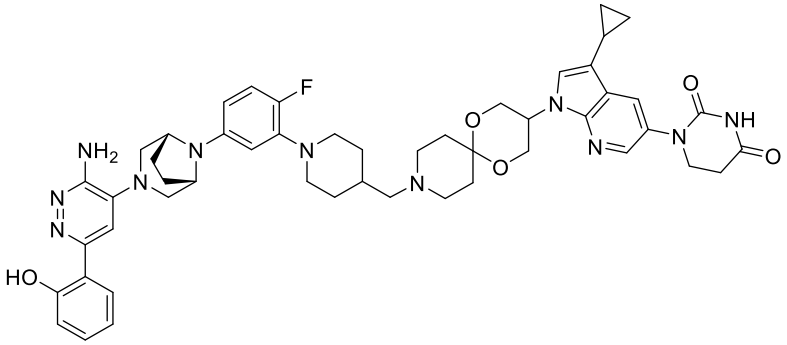
.

Modalidad A 111. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



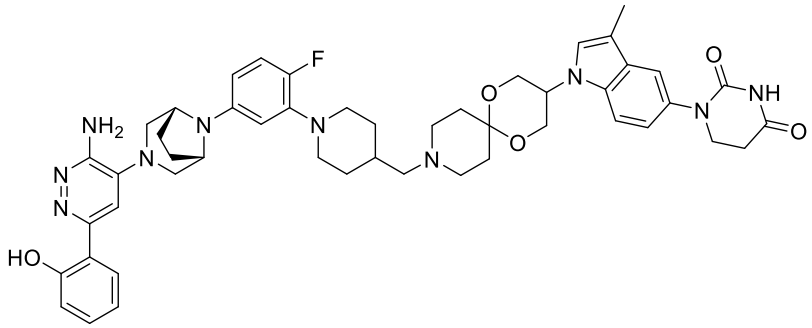
.

Modalidad A 112. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



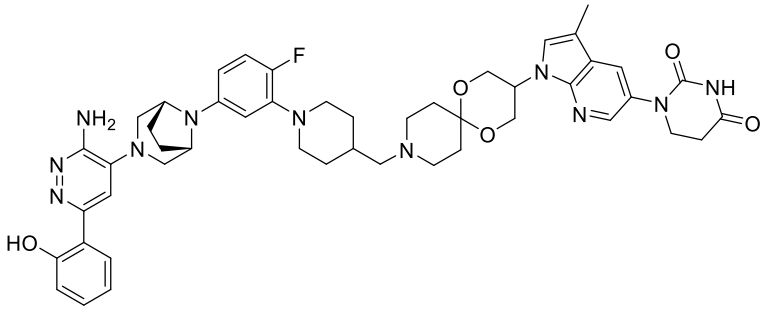
.

Modalidad A 113. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



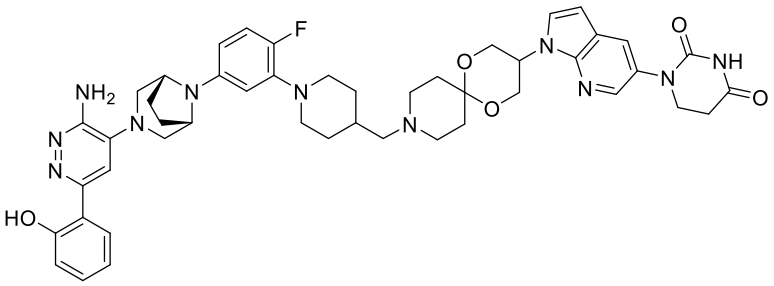
.

Modalidad A 114. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



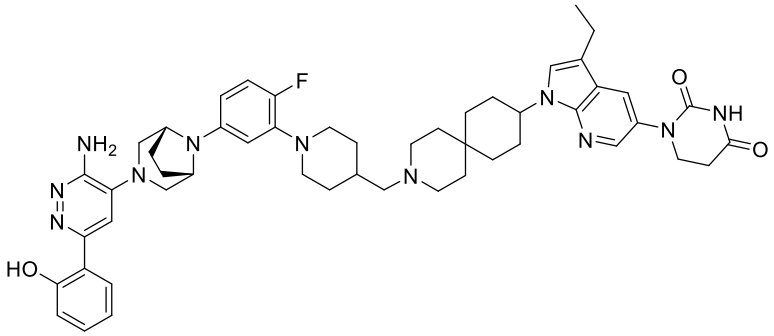
.

Modalidad A 115. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



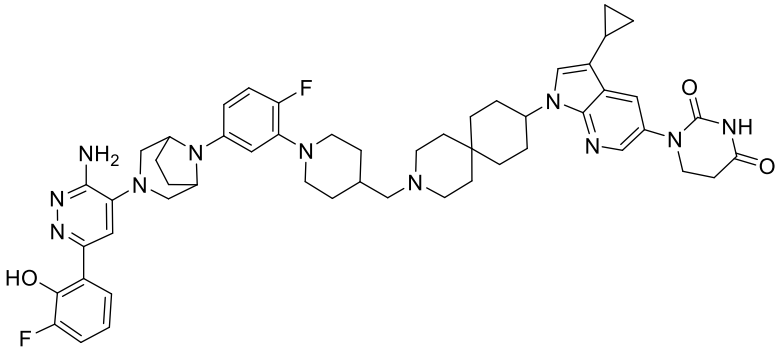
.

Modalidad A 116. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



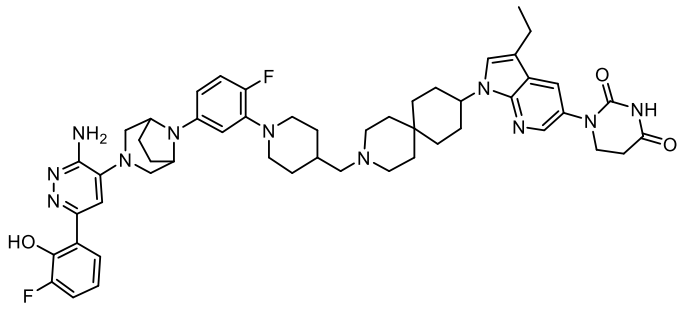
.

Modalidad A 117. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



.

Modalidad A 118. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la Modalidad A 1 o 102, en donde el compuesto es:



.

Modalidad A 119. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad A 120. 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 Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119.

Modalidad A 121. 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 1-118, o la composición de la Modalidad A 119.

Modalidad A 122. 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 1-118, o la composición de la Modalidad A 119.

Modalidad A 123. El método de la Modalidad A 122, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 124. El método de la Modalidad A 122, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 125. El método de una cualquiera de las Modalidades A 122-124, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 126. El método de una cualquiera de las Modalidades A 122-124, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Modalidad A 127. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-104, o la composición de la Modalidad A 105 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 128. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 129. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119 para usar en el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad A 130. El compuesto para usar de la Modalidad A 129, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 131. El compuesto para usar de la Modalidad A 129, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 132. El compuesto para usar de una cualquiera de las Modalidades A 129-131, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 133. El compuesto para usar de una cualquiera de las Modalidades A 129-131, en donde el cáncer

es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Modalidad A 134. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 135. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119, en la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Modalidad A 136. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades A 1-118, o la composición de la Modalidad A 119, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un ser humano.

Modalidad A 137. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la Modalidad A 136, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Modalidad A 138. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la Modalidad A 136, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Modalidad A 139. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las Modalidades A 136-138, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Modalidad A 140. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las Modalidades A 136-138, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Ejemplos

Abreviaturas y condiciones experimentales generales

Se usan las siguientes abreviaturas: AcOH = Ácido acético; ac. = acuoso; BINAP = (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno; Boc = *terc*-butiloxicarbonilo; 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); *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); (*t*Bu)PhCphos = 2-[(*terc*-butil)fenilfosfino]-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo; Cs_2CO_3 = carbonato de cesio; CuI = yoduro de cobre(I); Cphos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-

dimetilamino)bifenilo; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = diclorometano; DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA = *N*,*N*-diisopropiletilamina; DMA = *N*,*N*-dimetilacetamida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = *N*,*N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; EPhos = diciclohexil(3-isopropoxi-2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano; EPhos Pd G4 = catalizador de paladio que contiene EPhos - Número CAS: 2132978-44-8; FA = ácido fórmico; FSC = cromatografía ultrarrápida de sílice; g = gramo(s); h = hora(s); HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-*N*,*N*-dimetil(3-óxido-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridinil)-metaniminio; HCl = ácido clorhídrico; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; KO*t*Bu = *terc*-butóxido de potasio; K_3PO_4 = carbonato de potasio tribásico; LiHMDS = hexametildisilazida de litio; LiOH = hidróxido de litio; M = molar; mg = miligramo(s); min = minuto(s); ml = mililitro(s); mmol = milimol(es); MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; MTBE = metil *terc*-butil éter; N_2 = nitrógeno gaseoso; Na_2CO_3 = carbonato de sodio; Na_2SO_4 = sulfato de sodio; NEt_3 = trietilamina; NH_4Cl = cloruro de amonio; NH_4HCO_3 = bicarbonato de amonio; NH_4OH = hidróxido de amonio; NMP = *N*-metil pirrolidinona; NMR = resonancia magnética nuclear; $Na(OAc)_3BH$ = triacetoxiborohidruro de sodio; Pd/C = Paladio sobre carbono; $PDCl_2(PPh_3)_2$ =

dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); $Pd(dba)_2$ = Bis(dibencilidenacetona) de paladio(0); $Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); *i*PrOH = alcohol isopropílico; PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio; t.a. = temperatura ambiente (~18-25 °C); RPC = cromatografía de fase inversa; RP-HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil; RuPhos Pd G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'bifenil)]paladio(II); SFC = Cromatografía de fluido supercrítico; SPhos Pd G2 = Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II); TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TsOH = monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico; % en peso = porcentaje en peso; Pd XPhos **G3** = Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II).

NMR: La NMR de protones (^{1}H NMR) se llevó a cabo a 300-500 MHz a una temperatura en el rango de 15-30 °C en DMSO deuterado a menos que se especifique de cualquier otra manera. ^{19}F NMR se llevó a cabo en DMSO a menos que se indique 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, m = multiplete, br = ancho.

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 llevó a cabo 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) de Biotage™ o SNAP™ KP-Sil Cartridges (340, 100, 50 o 10), columnas en sílice Flash Column-CS de Agela, con columnas rápidas C18 o cromatografía ultrarrápida estándar. La RP-HPLC se realizó usando columnas XSelect o XBridge.

En general, todos los disolventes utilizados fueron comercialmente disponibles y de grado analítico. Para las reacciones se usaron rutinariamente solventes anhidros. Los separadores de fase usados en los ejemplos son columnas ISOLUTE® Phase Separator.

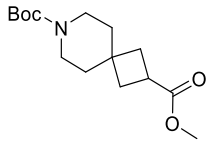
La concentración de soluciones (para eliminar total o parcialmente el disolvente) generalmente se realiza bajo presión reducida a t.a. o ligeramente superior.

Los intermedios y ejemplos que se mencionan a continuación se nombraron usando BIOVIA Draw 20.1 o Chem Draw. Los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales o se hicieron vía literatura.

Ejemplo 1

Intermedio 1a:

2-metil 7-azaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 7-*terc*-butilo

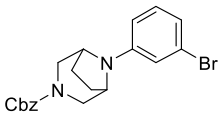


Se añadió Cs_2CO_3 (4,84 g, 14,85 mmol) a yodometano (1,054 g, 7,43 mmol) y ácido 7-(*terc*-butoxicarbonil)-7-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxílico (2 g, 7,43 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h. Se añadieron 40 ml de agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 95 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,32 – 1,42 (11H, m), 1,44 – 1,52 (2H,

m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 1,95 – 2,05 (2H, m), 3,05 – 3,20 (3H, m), 3,21 – 3,28 (2H, m), 3,58 (3H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 284,3.

Intermedio 1b:

8-(3-bromofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

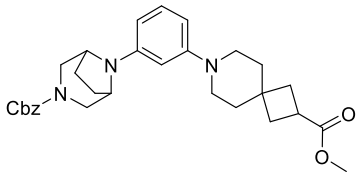


A una solución agitada de Cs_2CO_3 (5,29 g, 16,24 mmol), acetato de paladio(II) (0,182 g, 0,81 mmol) y BINAP (0,506 g, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió a 1,3-dibromobenceno (1,916 g, 8,12 mmol) y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (2,0 g, 8,12 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3x100 ml), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,3 g, 39,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,52 (2H, d), 1,83 – 1,93 (2H, m), 2,91 – 3,09 (4H, m), 4,28 (2H,

d), 5,05 (2H, d), 6,26 (2H, d), 6,35 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,25 – 7,40 (5H, m); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ =366,1.

Intermedio 1c:

7-[3-(3-benciloxicarbonil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil]-7-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metilo

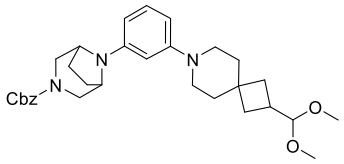


Se añadió HCl 4M en MeOH (5 ml, 164,57 mmol) al Intermedio 1a (318 mg, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y proporcionar un sólido blanco. Al producto crudo se le añadió RuPhos Pd G3 (94 mg, 0,11 mmol), RuPhos (50,0 mg, 0,11 mmol), Cs_2CO_3 (1096 mg, 3,36 mmol) e Intermedio 1b (450 mg, 1,12 mmol) en dioxano (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (530 mg, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,51 – 1,71 (6H, m), 1,83 – 2,07 (6H, m), 2,95 – 3,23 (7H, m), 3,52 – 3,56 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,25

(2H, d), 5,05 (2H, d), 6,21 – 6,42 (3H, m), 6,98 (1H, t), 7,21 – 7,47 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 504,4.

Intermedio 1d:

8-[3-[2-(dimetoximetil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

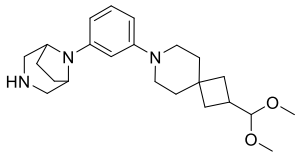


Se añadió DIBAL-H (169 mg, 1,19 mmol) Intermedio 1c (300 mg, 0,60 mmol) en DCM (5 ml) a -50 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo de vuelta con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Al residuo TsOH (113 mg, 0,60 mmol) y ortoformiato de trimetilo (190 mg, 1,79 mmol) se añadieron en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del

título (130 mg, 42,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,52 – 1,71 (6H, m), 1,80 – 2,10 (6H, m), 2,95 – 3,27 (5H, m), 3,34 (6H, s), 3,56 (1H, s), 3,61 (4H, s), 4,27 (2H, d), 5,07 (2H, d), 6,28 (2H, d), 6,38 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,18 – 7,46 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 520.

Intermedio 1e:

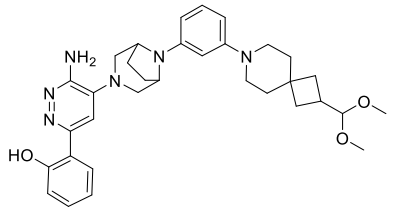
7-[3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil]-2-(dimetoximetil)-7-azaespiro[3.5]nonano



Se añadió Pd/C (11,06 mg, 0,10 mmol) al Intermedio 1d (270 mg, 0,52 mmol) en MeOH (4 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 39,9 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 386,1.

Intermedio 1f:

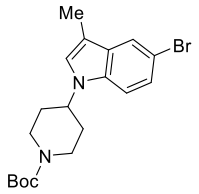
2-[6-amino-5-[8-[3-[2-(dimetoximetil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Se añadió DIPEA (0,095 ml, 0,54 mmol) al Intermedio 1e (70 mg, 0,18 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (37,8 mg, 0,18 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material crudo se usó en la siguiente etapa. Al residuo se le añadió Cs_2CO_3 (177 mg, 0,54 mmol), XPhos Pd G3 (15,36 mg, 0,02 mmol), ácido (2-hidroxifenil)borónico (37,6 mg, 0,27 mmol) dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó. La purificación mediante RPC (gradiente 0 a 90 % de MeOH en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (40,0 mg, 38,6 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 571.

Intermedio 1g:

4-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

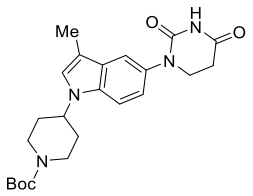


Se añadió Cs_2CO_3 (16,20 g, 49,72 mmol) a una solución agitada de 4-metilsulfonilopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,90 g, 49,74 mmol) y 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (5,50 g, 26,18 mmol) en DMF (30 ml) bajo N_2 a t.a. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 8,5 h. La mezcla se enfrió 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 horas, 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 (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-40 % de DCM en hexanos después 0-30 % de EtOAc en hexanos) 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-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

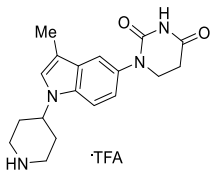


Se añadió 1,4-dioxano (100 ml) a un matraz desgasificado Intermedio 1g (4,20 g, 10,68 mmol), Cs_2CO_3 (6,96 g, 21,36 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,885 g, 0,97 mmol), EPhos (1,028 g, 1,92 mmol) y hexahidropirimidina-2,4-diona (3,66 g, 32,03 mmol) a t.a. bajo argón. La mezcla se roció con argón durante cinco minutos y después se agitó a 100 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de celite®. Después, el filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,06 g, 67 %) como un sólido blanquecino. ^1H 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.

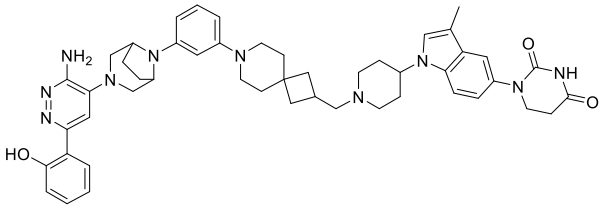
Intermedio 1i:

1-[3-metil-1-(4-piperidil)indol-5-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Se añadió TFA (0,289 ml, 3,75 mmol) a una solución del Intermedio 1 h (80 mg, 0,19 mmol) en DCM (1,0 ml) a t.a. Después de 1 h la mezcla se concentró. Se añadió éter de dietilo (2 ml) y la mezcla resultante se sonicó para producir un precipitado sólido. El sobrenadante se retiró y el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una sal de trifluoroacetato (83 mg, 100 %) como un sólido rosa claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 326,9.

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

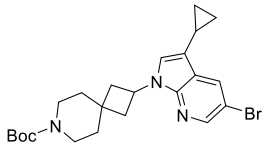


Se añadió ácido fórmico (1 ml, 26,07 mmol) al Intermedio 1f (35 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se disolvió en DMF (1,0 ml) y se añadió DCE (1,0 ml) y el Intermedio 1i (20,0 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39,0 mg, 0,18 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (5,60 mg, 10,01 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,45 (2H, t), 1,53 – 1,59 (2H, m), 1,65 – 1,71 (2H, m), 1,83 – 2,07 (8H, m), 2,08 – 2,21 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,46 (2H, d), 2,73 (2H, t), 2,91 – 3,04 (4H, m), 3,06 – 3,13 (2H, m), 3,25 (2H, d), 3,77 (3H, t), 4,25 (1H, d), 4,39 (2H, d), 5,95 (2H, s), 6,25 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,43 (1H, s), 6,83 – 6,90 (2H, m), 6,98 – 7,09 (2H, m), 7,19 – 7,26 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,43 – 7,50 (2H, m), 7,92 (1H, d), 10,27 (1H, s) (protón OH no observado); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 835,1.

Ejemplo 2

Intermedio 2a:

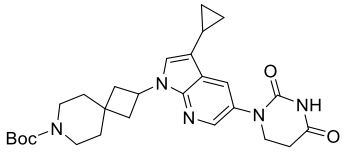
2-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Un vial se cargó 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- *l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (1222 mg, 5,06 mmol), y *m*-xileno (15 ml). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 h después se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. La purificación mediante RPC (gradiente: 5-100 % 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 2b:

2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

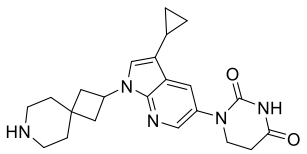


Se cargó un vial de 40 ml con hexahidropirimidina-2,4-diona (873 mg, 7,65 mmol), *t*BuBrettPhos Pd G3 (327 mg, 0,38 mmol), Intermedio 2a (1762 mg, 3,83 mmol) y K_3PO_4 (1625 mg, 7,65 mmol), después el vial se tapó y se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (20 ml), después la mezcla se roció con nitrógeno durante 15 min. La reacción se calentó entonces a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a t.a., después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante FSC (gradiente: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–30 % de MeOH en EtOAc) para dar 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 2c:

1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

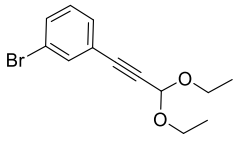


Se añadió TFA (6,00 ml) a una solución agitada del Intermedio 2b (1,974 g, 4 mmol) en DCM (24 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 50 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (1,457 g, 93 %) como un sólido blanco. ^1H 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) (protón NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =394,4.

Intermedio 2d:

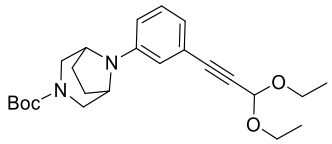
1-bromo-3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)benceno



Se cargó un vial con 3,3-dietoxiprop-1-ino (0,860 ml, 6,00 mmol), 1-bromo-3-yodobenceno (0,765 ml, 6 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,632 g, 0,90 mmol), CuI (0,171 g, 0,90 mmol), DMF (20 ml) y NEt_3 (10 ml). La reacción se desgasificó y se agitó a t.a. durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante FCS (0–12 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,272 g, 74,9 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,28 (6H, t), 3,64 - 3,70 (2H, m), 3,81 (2H, dq), 5,48 (1H, s), 7,18 (1H, t), 7,40 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,63 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M-OEt]^+$ = 238,9.

Intermedio 2e:

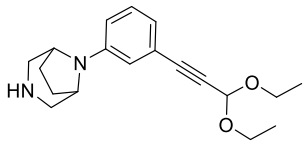
8-[3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió (-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,954 g, 4,49 mmol) a una solución agitada de Intermedio 2d (1,272 g, 4,49 mmol), RuPhos Pd G3 (0,376 g, 0,45 mmol), diciclohexilo(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (0,210 g, 0,45 mmol), y carbonato de cesio (2,93 g, 8,98 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) bajo nitrógeno. El vial se selló y se vació con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se filtró a través de un tapón de celite® y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,943 g, 50,6 %) como un aceite viscoso marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,30 (6H, t), 1,47 (9H, s), 1,77 - 1,94 (2H, m), 1,98 - 2,07 (2H, m), 3,20 (1H, br d), 3,30 (1H, br d), 3,59 - 3,78 (4H, m), 3,84 (2H, dq), 4,12 - 4,23 (2H, m), 5,50 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,92 (1H, s), 7,19 (1H, t); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 415,6.

Intermedio 2f:

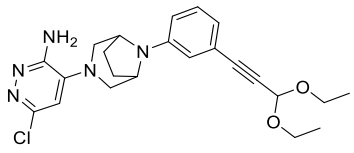
8-[3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano



Se cargó un vial con Intermedio 2e (0,803 g, 1,94 mmol), solución de HCl (1,25 M en EtOH, 15,50 ml, 19,37 mmol). La reacción se calentó hasta 40 °C durante 2 horas. Concentración al vacío dio el compuesto del título (609 mg, 100 %) como una película marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 315,5.

Intermedio 2g:

6-cloro-4-[8-[3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

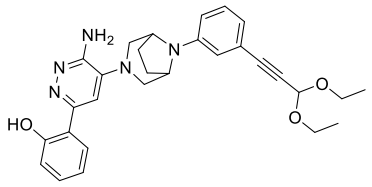


Se cargó un vial con Intermedio 2f (610 mg, 1,94 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (809 mg,

3,88 mmol), n-butanol (8 ml) y DIPEA (1,694 ml, 9,70 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 19 h. La purificación mediante FCS (0-100 % de EtOAc en hexanos, después 0-25 % de MeOH en EtOAc) dio una mezcla de productos acetales. Este material se agitó en solución de HCl (1,25 M en EtOH, 0,3 ml, 0,4 mmol) y EtOH (10 ml) a 50 °C durante 18 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título (351 mg, 40,9 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,17 (6H, t), 1,91 - 1,97 (2H, m), 2,04 - 2,14 (2H, m), 3,12 (2H, br d), 3,24 (2H, br d), 3,37 - 3,47 (1H, m), 3,50 - 3,62 (2H, m), 3,66 - 3,72 (2H, m), 4,45 (2H, br s), 5,51 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,95 - 7,05 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,22 (1H, t); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 442,3.

Intermedio 2h:

2-[6-amino-5-[8-[3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol

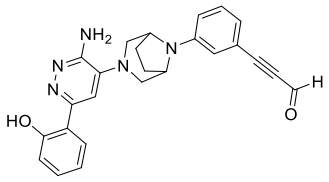


Se añadió el intermedio 2g (351 mg, 0,79 mmol) a ácido (2-hidroxifenil) borónico (164 mg, 1,19 mmol), Cs_2CO_3 (518 mg, 1,59 mmol) y XPhos Pd G3 (67,2 mg, 0,08 mmol) en

1,4-dioxano (7 ml) y agua (0,700 ml). El vial se desgasificó burbujeando N_2 a través de la solución durante 10 min. El vial se selló y se agitó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se repartió entre $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (239 mg, 60,2 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,14 - 1,21 (6H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 2,09 - 2,25 (2H, m), 3,08 (2H, br d), 3,22 - 3,31 (2H, m), 3,49 - 3,61 (2H, m), 3,69 (2H, dq), 4,47 (2H, br s), 5,51 (1H, s), 5,94 (2H, s), 6,77 (1H, d), 6,83 - 6,90 (2H, m), 6,95 - 7,00 (2H, m), 7,15 - 7,29 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,92 (1H, d), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 500,4.

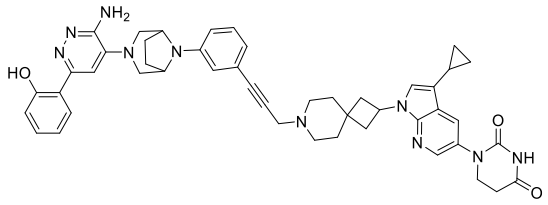
Intermedio 2i:

3-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]prop-2-inal



Se cargó un vial con Intermedio 2 h (153 mg, 0,31 mmol) y ácido fórmico (0,5 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró al vacío y se secó mediante liofilización. El compuesto del título se obtuvo (121 mg, 93 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 426,4.

1-[1-[7-[3-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]prop-2-inil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



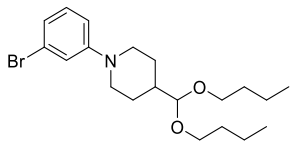
Se cargó un vial con Intermedio 2c (59,0 mg, 0,15 mmol), Intermedio 2i (63,8 mg, 0,15 mmol) y NMP (1,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (95 mg, 0,45 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 15 min y después se concentró al vacío. La purificación mediante RPC (0-50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,12 mg, 9,84 %). ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,66 - 0,70

(2H, m), 0,83 - 0,89 (2H, m), 1,70 - 1,80 (4H, m), 1,89 - 1,98 (3H, m), 2,14 (2H, br d), 2,20 - 2,28 (2H, m), 2,33 - 2,39 (2H, m), 2,43 - 2,48 (1H, m), 2,54 - 2,58 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,07 (2H, br d), 3,19 - 3,24 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,76 - 3,85 (4H, m), 4,44 (2H, br s), 5,26 (1H, quin), 5,92 (2H, s), 6,72 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,87 (1H, d), 6,89 - 6,96 (2H, m), 7,15 - 7,24 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 13,17 - 15,05 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 803,7.

Ejemplo 3

Intermedio 3a:

1-(3-Bromofenil)-4-(dibutoximetil)piperidina

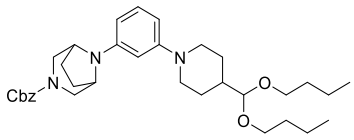


Una mezcla de $Pd_{2(}dba)_3$ (0,229 g, 0,25 mmol), xantphos (0,289 g, 0,50 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (1,122 g, 10,00 mmol) 1-bromo-3-yodobenceno (0,956 ml, 7,50 mmol) y 4-(dibutoximetil)piperidina (1,217 g, 5 mmol) y tolueno (36 ml) se desgasificó, burbujeando N_2 a través de

la solución durante 10 minutos. La reacción se calentó a 85 °C durante 1,75 h, la reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,758 g, 88 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,94 (6H, t), 1,35 - 1,49 (6H, m), 1,53 - 1,63 (4H, m), 1,71 - 1,84 (1H, m), 1,87 (2H, br d), 2,65 - 2,73 (2H, m), 3,40 - 3,49 (2H, m), 3,64 (2H, dt), 3,69 (2H, br d), 4,19 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 6,89 - 6,95 (1H, m), 7,03 - 7,06 (1H, m), 7,06 - 7,11 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 399,4.

Intermedio 3b:

8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

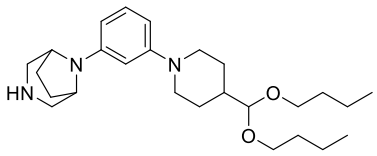


Preparado en una manera análoga al Intermedio 2e a partir de 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (0,927 g, 3,77 mmol) e Intermedio 3a (1,50 g, 3,77 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,310 g, 61,7 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,96

(6H, t), 1,39 - 1,54 (6H, m), 1,55 - 1,64 (4H, m), 1,71 - 1,91 (5H, m), 2,00 - 2,06 (2H, m), 2,67 (2H, td), 3,32 - 3,53 (4H, m), 3,62 - 3,74 (6H, m), 3,79 (1H, br d), 4,19 - 4,25 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,29 - 6,35 (1H, m), 6,38 - 6,45 (2H, m), 7,13 (1H, t), 7,30 - 7,39 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 586,7.

Intermedio 3c:

8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano

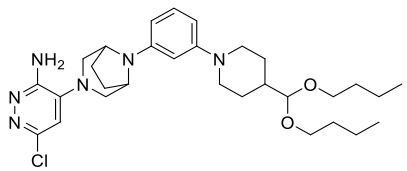


Se añadió Pd/C (100 mg, 0,09 mmol) Intermedio 3b (1,3095 g, 2,32 mmol) y el formiato de amonio (1,465 g, 23,23 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a t.a. se filtró a través de un tapón de celite® eluyendo con MeOH y EtOAc y se concentró. El residuo resultante se dividió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El producto crudo tiene

suficiente pureza y se lleva a la siguiente etapa sin purificación posterior para dar el compuesto del título (0,838 g, 84 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,27 - 1,41 (6H, m), 1,45 - 1,55 (4H, m), 1,71 (3H, br d), 1,78 - 1,93 (4H, m), 2,39 (2H, br d), 2,49 - 2,59 (3H, m), 2,95 (2H, br d), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,63 (2H, br d), 4,04 (2H, br s), 4,19 (1H, d), 6,18 - 6,25 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,96 (1H, t); *m/z* (ES$^+$) $[M+Na]^+$ = 452,2.

Intermedio 3d:

6-cloro-4-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

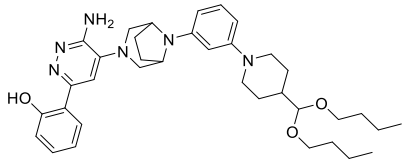


Una mezcla de Intermedio 3c (838,2 mg, 1,95 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (813 mg, 3,90 mmol), DIPEA (9,75 mmol, 1,704 ml), y n-butanol (10 ml) se calentó a 110 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (657 mg, 60,4 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR

(DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,27 - 1,40 (6H, m), 1,44 - 1,53 (4H, m), 1,61 - 1,74 (3H, m), 1,87 - 1,94 (2H, m), 2,05 - 2,11 (2H, m), 2,52 - 2,59 (2H, m), 2,95 (2H, br d), 3,17 (2H, br d), 3,34 - 3,43 (2H, m), 3,56 (2H, dt), 3,66 (2H, br d), 4,19 (1H, d), 4,34 (2H, br s), 5,79 (2H, s), 6,27 (1H, br d), 6,31 (1H, br d), 6,39 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,00 (1H, t); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 557,2.

Intermedio 3e:

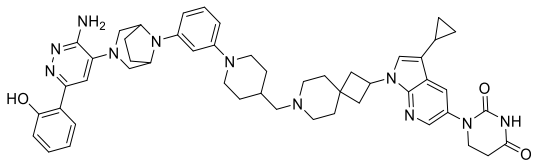
2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 3d (547 mg, 0,98 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (516 mg, 85 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,27 - 1,40 (6H, m), 1,45 - 1,51 (4H, m), 1,58 - 1,77 (3H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,10 - 2,18 (2H, m), 2,54 - 2,61 (2H, m), 3,11 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,67 (2H, br d), 4,19 (1H, d), 4,39 (2H, br s),

5,97 (2H, br s), 6,28 (1H, br d), 6,35 (1H, br d), 6,43 (1H, s), 6,84 - 6,90 (2H, m), 7,02 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,89 (1H, d), 14,05 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 615,4.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



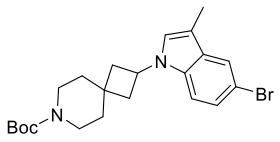
Se cargó un vial con Intermedio 3e (30,7 mg, 0,05 mmol), Intermedio 2b (24,68 mg, 0,05 mmol) y ácido fórmico (0,5 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 20 minutos, y después se concentró al vacío. La película resultante se tomó en DCM (0,5 ml) e *i*PrOH (0,100 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (21,19 mg, 0,10 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 30 min y después se concentró al vacío. La purificación mediante RPC (0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,57 mg, 26,1 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,69 (2H, br d), 0,81 - 0,92 (2H, m), 1,15 - 1,22 (2H, m), 1,24 - 1,31 (2H, m),

1,63 - 1,80 (6H, m), 1,90 - 1,98 (3H, m), 2,09 - 2,26 (6H, m), 2,28 - 2,45 (5H, m), 2,62 (2H, br t), 2,76 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,65 (2H, br d), 3,81 (2H, br t), 4,39 (2H, br s), 5,25 (1H, quin), 5,93 (2H, br s), 6,25 - 6,31 (1H, m), 6,34 (1H, br d), 6,42 (1H, br s), 6,81 - 6,92 (2H, m), 7,02 (1H, br t), 7,23 (1H, br t), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,89 - 7,98 (2H, m), 8,16 - 8,22 (1H, m), 10,37 (1H, s), 13,15 - 14,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 862,6.

Ejemplo 4

Intermedio 4a:

2-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

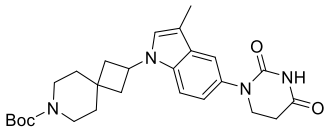


Un vial se cargó con 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (525 mg, 2,5 mmol), 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1207 mg, 5,00 mmol), 2-(tributil- *l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (1,310 ml, 5,00 mmol) y tolueno (12 ml). La reacción se calentó a

100 °C durante 6 h, se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. La purificación mediante FCS (0–50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (824 mg, 76 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 1,59 - 1,64 (2H, m), 1,70 - 1,77 (2H, m), 2,16 - 2,22 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,51 - 2,58 (2H, m), 3,31 - 3,39 (2H, m), 3,42 - 3,49 (2H, m), 4,80 (1H, quin), 7,02 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,68 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+2H]^+$ = 377,1.

Intermedio 4b:

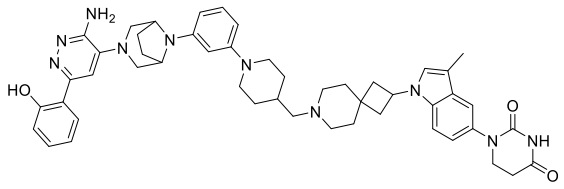
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



El vial se cargó con Intermedio 4a (824 mg, 1,90 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (651 mg, 5,70 mmol), Cs_2CO_3 (1239 mg, 3,80 mmol), Ephos (102 mg, 0,19 mmol) y Ephos Pd G4 (175 mg, 0,19 mmol). Se evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (12 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó entonces burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 10 min.

El vial se selló y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (727 mg, 82 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (9H, s), 1,53 - 1,59 (2H, m), 1,64 - 1,71 (2H, m), 2,09 - 2,14 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,71 (2H, t), 3,19 - 3,27 (2H, m), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,75 (2H, t), 4,98 (1H, quin), 7,03 (1H, dd), 7,36 - 7,43 (3H, m), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+Na]^+$ = 489,2.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



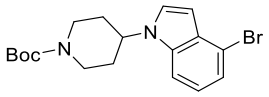
Preparado de manera análoga al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 3e (30,7 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 4b (23,33 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,30 mg, 25,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,15 - 1,28 (6H, m), 1,62 -

1,68 (2H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,89 - 1,97 (2H, m), 2,04 - 2,16 (4H, m), 2,19 - 2,22 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 - 2,34 (1H, m), 2,36 - 2,46 (3H, m), 2,61 (2H, br t), 2,71 (3H, br t), 3,08 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,64 (2H, br d), 3,75 (2H, br t), 4,38 (2H, br s), 4,88 - 5,01 (1H, m), 5,92 (2H, br s), 6,27 (1H, br d), 6,33 (1H, br d), 6,41 (1H, br s), 6,81 - 6,89 (2H, m), 6,94 - 7,09 (2H, m), 7,21 (1H, br t), 7,34 - 7,49 (4H, m), 7,90 (1H, br d), 10,23 (1H, s), 12,39 - 14,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 835,6.

Ejemplo 5

Intermedio 5a:

4-(4-bromoindol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

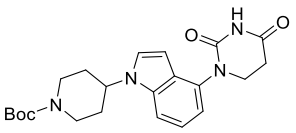


Se añadió 2-(tributil-*l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (92,0 g, 382,56 mmol) a una solución agitada de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (77,0 g, 382,56 mmol) y 4-bromo-1*H*-indol (50,0 g, 255,04 mmol) en tolueno (500 ml) bajo N_2 a t.a.

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: 0-70 % 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 5b:

4-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

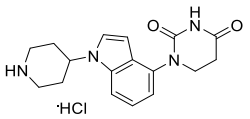


Preparado en un método análogo al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 5a (5 g, 13,18 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (5,20 g, 96 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (9H, s), 1,86-2,01 (2H, m), 2,06-2,14 (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 5c:

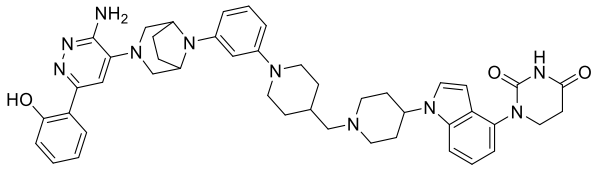
1-[1-(4-piperidil)indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió el Intermedio 5b (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: 0-60 % de MeCN en agua con 0,4 % de HCl) dio el compuesto del título en forma de una sal de clorhidrato (4,50 g, 85 %) 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) (protones NH no observados); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 313,2.

1-[1-[1-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-

piperidil]metil]-4-piperidil]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

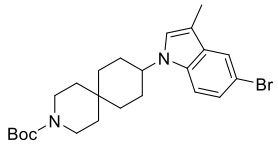


Preparado de manera análoga al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 3e (61,5 mg, 0,1 mmol) e Intermedio 5c (97 mg, 0,20 mmol). La purificación mediante RPC (0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,30 mg, 26,3 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 - 1,25 (2H, m), 1,61 - 1,72 (1H, m), 1,80 (2H, br d), 1,88 - 2,05 (6H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,19 (2H, br t), 2,26 (2H, br d), 2,62 (2H, br t), 2,75 (2H, t), 3,00 (2H, br d), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,66 (2H, br d), 3,77 (2H, t), 4,30 - 4,48 (3H, m), 5,92 (2H, s), 6,28 (1H, br d), 6,33 (1H, br d), 6,36 - 6,46 (2H, m), 6,81 - 6,88 (2H, m), 6,93 - 6,97 (1H, m), 7,01 (1H, t), 7,10 - 7,17 (1H, m), 7,21 (1H, t), 7,42 - 7,47 (1H, m), 7,48 - 7,54 (2H, m), 7,90 (1H, br d), 10,31 (1H, s), 12,34 - 14,69 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 781,4.

Ejemplo 6

Intermedio 6a:

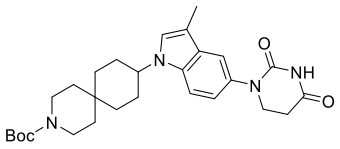
9-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 2-(tributil-*l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (3,74 ml, 14,28 mmol) a 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,56 g, 9,52 mmol) y 5-bromo-3-metilindol (1 g, 4,76 mmol) en tolueno (20 ml) a t.a. de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. La purificación mediante FSC (gradiente 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,900 g, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,24–1,38 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,58 (2H, t), 1,65–1,97 (7H, m), 2,22 (3H, d), 3,31 (2H, d), 3,34 (1H, s), 4,17–4,34 (1H, m), 7,20 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,64 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M-tBu+2H]^+$ = 405,2.

Intermedio 6b:

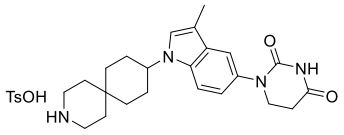
9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió di-μ-clorobis[(1,2,3-4)-1-fenil-2-propenil]dipaladio(II) (0,057 g, 0,10 mmol) al Intermedio 6a (1,9 g, 4,12 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (1,409 g, 12,35 mmol), Cs_2CO_3 (4,02 g, 12,35 mmol) y 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'- triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,100 g, 0,21 mmol) en dioxano (40 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se vertió en agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante FSC (gradiente: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,0 g, 49,1 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (13H, s), 1,60 (2H, t), 1,69–2 (6H, m), 2,24 (3H, d), 2,51 (2H, t), 2,73 (2H, t), 3,77 (2H, t), 4,28 (1H, s), 5,76 (2H, s), 7,04 (1H, dd), 7,33–7,42 (2H, m), 7,45 (1H, d), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 495,2.

Intermedio 6c:

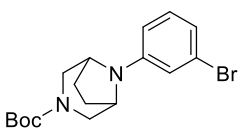
1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió ácido *para*toluenosulfónico (0,627 g, 3,64 mmol) al Intermedio 6b (1,5 g, 3,03 mmol) en MeCN (30 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. El producto se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 58,2 %) como un sólido blanco en forma de sal tósica. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 395,1.

Intermedio 6d:

8-(3-bromofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

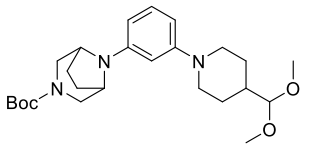


Preparado en un método análogo al Intermedio 1b partiendo de 1,3-dibromobenceno (2,22 g, 9,42 mmol) y

(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 9,42 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,2 g, 63,6 %) como un sólido blanco; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 367,0.

Intermedio 6e:

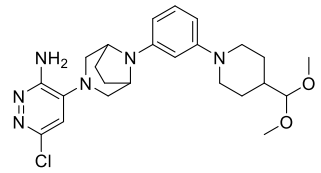
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



La mezcla de RuPhos (0,254 g, 0,54 mmol), RuPhos Pd G3 (0,455 g, 0,54 mmol), Cs_2CO_3 (5,32 g, 16,34 mmol), 4-(dimetoximetil) piperidina (0,867 g, 5,45 mmol) e Intermedio 6d (2 g, 5,45 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 100 °C durante 16 °C h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,0 g, 82 %) como un sólido amarillo; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 446,2.

Intermedio 6f:

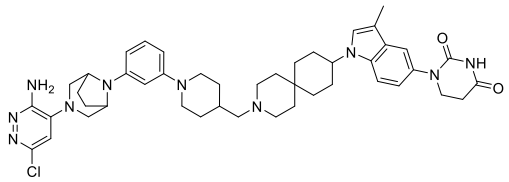
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Se añadió HCl en MeOH (10 ml, 40,00 mmol) al Intermedio 6e (1,3 g, 2,92 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la amina. A la amina bruta se le añadió 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,608 g, 2,92 mmol), DIPEA (0,377 g, 2,92 mmol) y MeCN (15 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,900 g, 65,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,92 (1H, s), 2,29 (3H, s), 3,06–3,21 (8H, m), 3,36 (6H, s), 3,52–3,69 (7H, m), 5,77 (4H, s), 7,13 (2H, d), 7,42–7,53 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =473,0.

Intermedio 6g:

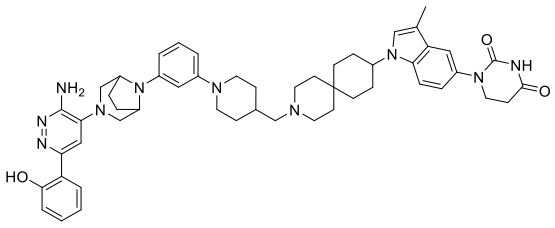
1-[1-[3-[[1-[3-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió ácido fórmico (1,0 ml) al Intermedio 6f (100 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el aldehído. Al aldehído crudo se añadió el Intermedio 6c (120 mg, 0,21 mmol) y DCM (1 ml) a t.a. A la solución resultante se añadió triacetoxiborohidruro sódico (67,2 mg, 0,32 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NH_4HCO_3 saturado (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La purificación mediante FCS (gradiente: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (60,0 mg, 35,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,15–1,51 (4H, m), 1,84 (14H, d), 2,09 (2H, d), 2,21–2,32 (5H, m), 2,57–2,77 (5H, m), 2,95 (2H, d),

3,17 (2H, d), 3,66 (3H, d), 3,77 (3H, t), 4,32 (4H, d), 5,82 (2H, s), 6,26–6,46 (3H, m), 6,87 (1H, s), 6,97–7,1 (2H, m), 7,3–7,49 (4H, m), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 805,0.

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



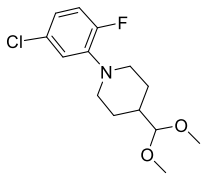
Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 6g (45 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (Gradiente: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,80 mg, 14,10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,12–1,26 (2H, m), 1,29–1,41 (4H, m), 1,67 (3H, s), 1,77 (6H, q), 1,88 (2H, d), 1,92–1,98 (2H, m), 2,17 (4H, dd), 2,23 (3H, d), 2,37 (4H, s), 2,62 (2H, t), 2,73 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,25 (1H, s), 3,27 (1H, d), 3,65 (2H, d), 3,77 (2H, t), 4,26 (1H, t), 4,39 (2H, d), 5,95 (2H, s), 6,25–6,37 (2H, m), 6,43 (1H, t), 6,81–6,91 (2H, m), 6,98–7,08

(2H, m), 7,19–7,27 (1H, m), 7,38 (2H, dd), 7,41–7,49 (2H, m), 7,92 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 863,4.

Ejemplo 7

Intermedio 7a:

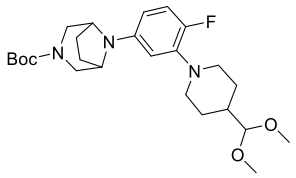
1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina



Se añadió yoduro de cobre(I) (0,074 g, 0,39 mmol) a *L*-prolina (0,045 g, 0,39 mmol), K_3PO_4 (2,483 g, 11,70 mmol), 4-(dimetoximetil)piperidina (0,621 g, 3,90 mmol) y 4-cloro-1-fluoro-2-yodobenceno (1 g, 3,90 mmol) en DMF (13 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La purificación mediante RPC (gradiente: 5 a 100 % de MeOH en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,470 g, 41,9 %) como un sólido gris. ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,21 – 1,46 (3H, m), 1,64 – 1,78 (3H, m), 2,57 – 2,68 (2H, m), 3,28 (6H, s), 3,43 (1H, s), 4,11 (1H, d), 6,93 – 7,03 (2H, m), 7,10 – 7,19 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =288,3.

Intermedio 7b:

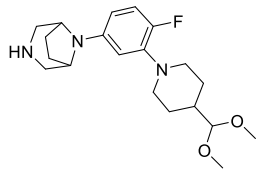
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 2e a partir de (3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (332 mg, 1,56 mmol) e Intermedio 7a (450 mg, 1,56 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 5 a 100 % de MeOH en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (410 mg, 56,6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,33 – 1,36 (1H, m), 1,33 (10H, m), 1,42 – 1,51 (1H, m), 1,60 – 1,76 (6H, m), 1,82 – 1,91 (2H, m), 2,52– 2,68 (2H, m), 2,96– 3,08 (1H, m), 3,10– 3,20 (1H, m), 3,28 (6H, s), 3,45 – 3,58 (2H, m), 4,12 (1H, d), 4,15– 4,25 (2H, m), 6,34 – 6,46 (2H, m), 6,79 – 6,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 464,4.

Intermedio 7c:

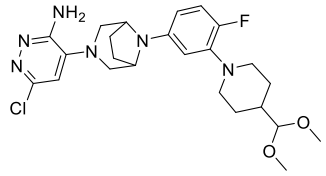
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano



Se añadió HCl en MeOH (6 ml, 197,49 mmol, 4,0 M) al Intermedio 7b (400 mg, 0,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH a 9 con 7M de solución de metanol de amonio. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH:DCM (1:3) (15 ml), los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,27 – 1,49 (2H, m), 1,67 – 1,75 (3H, m), 1,95 – 2,16 (5H, m), 2,56 – 2,65 (2H, m), 2,88 – 2,95 (3H, m), 2,95 – 3,10 (2H, m), 3,26 (6H, s), 3,32 – 3,40 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,33 (2H, s), 6,36 – 6,49 (2H, m), 6,91 – 7,03 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 364,2.

Intermedio 7d:

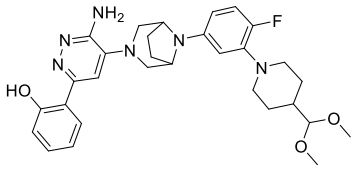
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado en un método análogo al Intermedio 3d partiendo del Intermedio 7c (300 mg, 0,83 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (200 mg, 45,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 – 1,60 (2H, m), 1,65 – 1,76 (1H, m), 1,77 – 1,84 (2H, m), 1,91 – 1,96 (2H, m), 2,02 – 2,15 (2H, m), 2,62 – 2,71 (3H, m), 3,02 – 3,18 (4H, m), 3,31 (6H, s), 3,39 – 3,46 (2H, m), 4,05 (1H, d), 4,16 – 4,27 (2H, m), 4,88 – 4,96 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,35 – 674 (2H, m), 6,78 – 6,91 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 492,5.

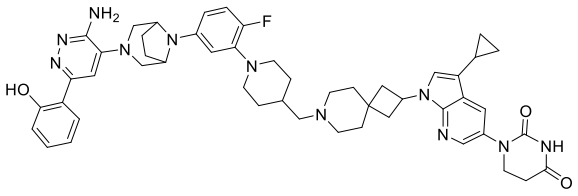
Intermedio 7e:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 7d. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (160 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,23 – 1,27 (2H, m), 1,39 – 1,42 (2H, m), 1,62 – 1,81 (4H, m), 1,91 – 1,97 (3H, m), 2,10 – 2,20 (2H, m), 2,53 – 2,63 (3H, m), 3,05 – 3,13 (2H, m), 3,27 (6H, s), 4,25 – 4,31 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,44 – 6,49 (2H, m), 6,79 – 6,92 (3H, m), 7,02 – 7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,91 (1H, d), 14,19 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 549,7

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



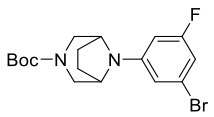
Preparado en un método análogo al Ejemplo 3 partiendo del Intermedio 7e (40 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 2b (28,7 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (Gradiente: 10-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el

compuesto del título (11,0 mg, 16,46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 0,66 – 0,73 (2H, m), 0,84 – 0,91 (2H, m), 1,21 – 1,29 (2H, m), 1,66 – 1,83 (7H, m), 1,90 – 1,98 (3H, m), 2,10 – 2,20 (5H, m), 2,19 – 2,36 (2H, m), 2,25 – 2,36 (5H, m), 2,59 – 2,68(2H, m), 2,77 (2H, t), 3,05 – 3,18 (2H, m), 3,21 – 3,29 (2H, m), 3,34 – 3,40 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,25 – 4,41 (2H, m), 5,22 – 5,29 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,39 – 6,51 (2H, m), 6,84 – 6,97 (3H, m), 7,20 – 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,89 – 7,97 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s) (protón OH no observado); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6) δ -136,41; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 880,6.

Ejemplo 8

Intermedio 8a:

8-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

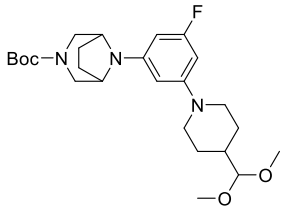


Preparado en un método análogo al Intermedio 1b partiendo de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (2 g, 7,88 mmol) y (3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,672 g, 7,88 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente

0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,280 g, 42,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,39 (9H, s), 1,61 – 1,72 (2H, m), 1,86 – 1,96 (2H, m), 3,03 (2H, dd), 3,55 (2H, t), 4,33 (2H, s), 6,65 – 6,78 (2H, m), 6,86 – 6,91 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =385.

Intermedio 8b:

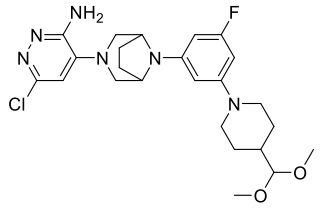
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6e partiendo del Intermedio 8a (1,28 g, 3,32 mmol. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,790 g, 51,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,27 (2H, d), 1,39 (9H, s), 1,60 – 1,72 (5H, m), 1,84 – 1,95 (2H, m), 2,54 – 2,66 (2H, m), 3,06 (2H, dd), 3,27 (6H, s), 3,52 (2H, t), 3,70 (2H, d), 4,08 (1H, d), 4,26 (2H, s), 5,94 – 6,17 (3H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 464.

Intermedio 8c:

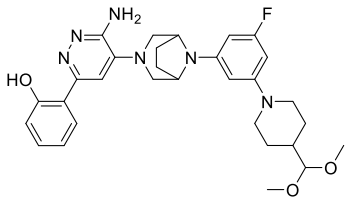
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado en un método análogo al Intermedio 6f partiendo del Intermedio 8b (490 mg, 1,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 3 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (260 mg, 50,1 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,21 – 1,36 (2H, m), 1,62 – 1,74 (3H, m), 1,87 – 1,95 (2H, m), 2,05 – 2,15 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,93 (2H, d), 3,16 (2H, d), 3,27 (5H, s), 3,60 – 3,76 (3H, m), 4,08 (1H, d), 4,36 (2H, s), 5,82 (2H, s), 6,01 – 6,18 (3H, m), 6,89 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 491,2.

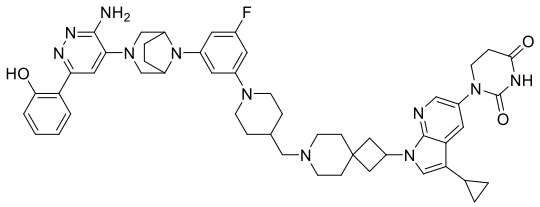
Intermedio 8d:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 8c (200 mg, 0,41 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % de DCM en éter de petróleo y 0 a 10 % de EtOH en DCM) dio el compuesto del título (210 mg, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,83 – 0,96 (2H, m), 1,22 – 1,28 (2H, m), 1,64 – 1,73 (3H, m), 1,91 – 2,00 (2H, m), 2,15 (2H, d), 2,61 (2H, t), 3,08 (2H, d), 3,25 (6H, s), 3,71 (2H, d), 4,08 (1H, d), 4,41 (2H, s), 5,96 (2H, s), 6,16 – 6,20 (1H, m), 6,73 – 6,78 (1H, m), 6,84 – 6,90 (2H, m), 7,10 - 7,20 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,89 – 7,96 (1H, m), 9,33 (1H, s), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 549.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

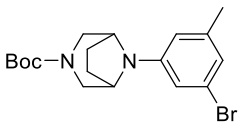


Preparado en un método análogo al Ejemplo 1 partiendo del Intermedio 8d (60 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 2c (51,6 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-38 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,88 mg, 14,72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,66 – 0,71 (2H, m), 0,84 – 0,90 (2H, m), 1,17 (2H, dtd), 1,60 – 1,80 (6H, m), 1,93 (3H, dp), 2,05 – 2,25 (8H, m), 2,34 (5H, dd), 2,76 (2H, t), 3,09 (2H, d), 3,25 (3H, d), 3,63 (3H, d), 3,81 (2H, t), 4,34 – 4,40 (2H, m), 5,24 (1H, p), 5,94 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,21 (2H, d), 6,82 – 6,89 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,89 – 7,97 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,41 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -73,44, -112,18; *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 880,6.

Ejemplo 9

Intermedio 9a:

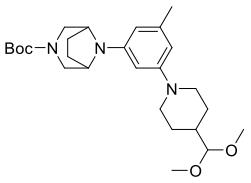
8-(3-bromo-5-metil-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 1b partiendo de 1,3-dibromo-5-metilbenceno (2 g, 8,00 mmol) y *terc*-butilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (1,7 g, 8,00 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 7 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,0 g, 65,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,39 (9H, s), 1,59 – 1,73 (2H, m), 1,82 – 1,96 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,92 – 3,19 (2H, m), 3,54 (2H, t), 4,28 (2H, s), 6,64 – 6,70 (2H, m), 6,83 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 381.

Intermedio 9b:

8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

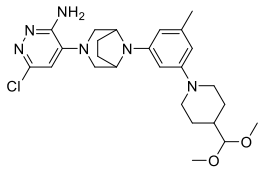


Preparado en un método análogo al Intermedio 6e partiendo del Intermedio 9a (1 g, 2,62 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente 0 a 30 % de EtOAc en

éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,900 g, 74,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 – 1,33 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,58 – 1,73 (5H, m), 1,82 – 1,93 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,56 (2H, d), 3,01 (1H, d), 3,15 (1H, d), 3,20 (6H, s), 3,51 (2H, t), 3,64 (2H, d), 4,08 (1H, d), 4,22 (2H, s), 6,07 – 6,21 (3H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 460.

Intermedio 9c:

6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

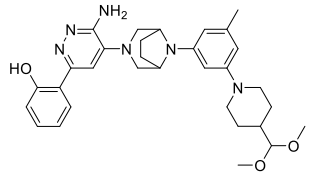


Preparado método análogo al Intermedio 6f partiendo del Intermedio 9b (500 mg, 1,09 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0 a 70 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (410 mg, 77 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,81 – 0,89 (2H, m), 1,22 – 1,36 (3H, m), 1,66 - 1,70 (2H, m), 1,85 – 1,93 (2H, m), 2,04 – 2,10 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,53 – 2,59 (1H, m), 2,94 (2H, d), 3,12 – 3,18 (2H, m), 3,27 (6H, s), 3,60 – 3,69 (2H,

m), 4,08 (1H, d), 4,33 (2H, s), 5,81 (2H, s), 6,09 – 6,23 (3H, m), 6,87 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,0.

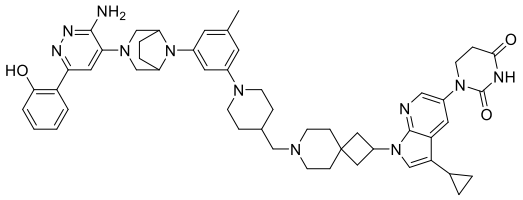
Intermedio 9d:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-5-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 9c (200 mg, 0,41 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % de DCM en éter de petróleo y 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (200 mg, 89 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,17 – 1,41 (4H, m), 1,60 – 1,73 (3H, m), 1,85 – 1,97 (2H, m), 2,11 (1H, d), 2,16 (3H, s), 2,55 (2H, d), 3,03 – 3,11 (2H, m), 3,21 (1H, s), 3,25 (6H, s), 3,59 – 3,68 (2H, m), 4,06 (1H, d), 4,35 (2H, s), 5,93 (1H, s), 6,09 (1H, s), 6,19 (2H, d), 6,80 – 6,89 (2H, m), 7,16 – 7,24 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,86 – 7,94 (1H, m), 14,15 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 545.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)146iridina146e-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]146iridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

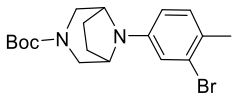


Preparado en un método análogo al Ejemplo 1 partiendo del Intermedio 9d (60 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 2c (52,0 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-38 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (13,41 mg, 13,28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,65 – 0,72 (2H, m), 0,83 – 0,91 (2H, m), 1,08 – 1,23 (2H, m), 1,57 – 1,81 (7H, m), 1,89 – 1,99 (3H, m), 2,10 – 2,25 (9H, m), 2,26 – 2,43 (6H, m), 2,59 – 2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,07 (2H, d), 3,24 (2H, d), 3,69 (3H, d), 3,81 (2H, t), 4,41 (2H, d), 5,25 (1H, m), 5,96 (1H, s), 6,00 – 6,08 (1H, m), 6,10 – 6,23 (2H, m), 6,82 – 6,91 (2H, m), 7,19 – 7,26 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,90 – 7,97 (2H, m), 8,14 – 8,18 (1H, m), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 876,5.

Ejemplo 10

Intermedio 10a:

8-(3-bromo-4-metil-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

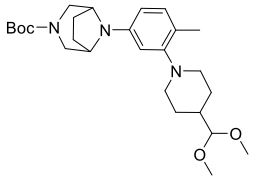


Se añadió 2-bromo-4-yodo-1-metilbenceno (2 g, 6,74 mmol) a 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,430 g, 6,74 mmol), acetato de paladio (II) (0,151 g, 0,67 mmol), Cs_2CO_3 (4,39 g, 13,47 mmol) y BINAP (0,419 g, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml x 2). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante FSC (gradiente: 0 a 7 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,280 g, 89 %) como un sólido púrpura. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,39 (9H, s), 1,61 – 1,72 (2H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,93 – 3,17 (2H, m), 3,53 (2H, t), 4,25

(2H, s), 6,76 – 6,83 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,11 – 7,17 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 381,3.

Intermedio 10b:

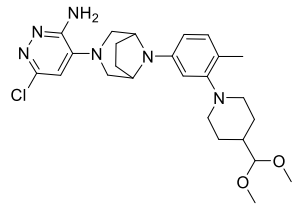
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6e partiendo del Intermedio 10a (1 g, 2,62 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 30 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (750 g, 62,2 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,36 – 1,46 (11H, m), 1,59 – 1,75 (5H, m), 1,81 – 1,92 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,52 – 2,67 (2H, m), 2,95 - 3,10 (3H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,28 (6H, s), 3,52 (2H, t), 4,12 (1H, d), 4,20 (2H, s), 6,44 (2H, d), 6,94 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 460.

Intermedio 10c:

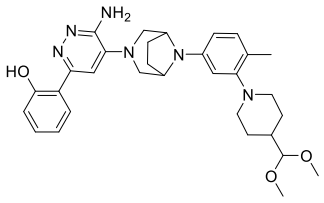
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado método análogo al Intermedio 6f partiendo del Intermedio 10b (370 mg, 0,80 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente 3 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (256 mg, 65,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,26 – 1,45 (2H, m), 1,61 – 1,77 (3H, m), 1,85 – 1,96 (2H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,53 – 2,64 (2H, m), 2,95 (2H, d), 3,06 (2H, d), 3,16 (2H, d), 3,28 (6H, s), 4,12 (1H, d), 4,30 (2H, s), 5,81 (2H, s), 6,42 - 6,48 (2H, m), 6,86 (1H, s), 6,94 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =487.

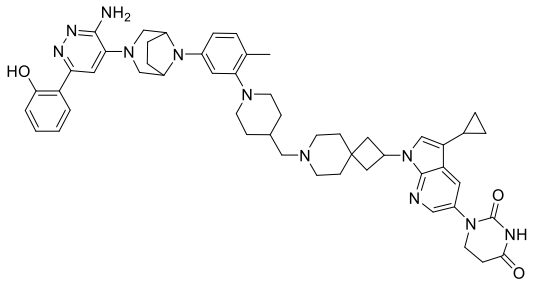
Intermedio 10d:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-metil-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 10c (200 mg, 0,41 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 40 % de DCM en éter de petróleo) dio el compuesto del título (215 mg, 96 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,32 – 1,46 (2H, m), 1,59 – 1,76 (4H, m), 1,87 – 2,05 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 – 2,16 (1H, m), 2,53 – 2,61 (1H, m), 3,00 - 3,13 (4H, m), 3,21 – 3,25 (1H, m), 3,28 (6H, s), 3,43 – 3,61 (1H, m), 4,13 (1H, d), 4,35 (2H, s), 5,95 (1H, s), 6,45 – 6,54 (2H, m), 6,81 – 6,91 (2H, m), 6,93 – 7,03 (2H, m), 7,18 – 7,26 (1H, m), 7,42 – 7,48 (1H, m), 7,91 (1H, d) (protón OH no observado); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =545,3.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

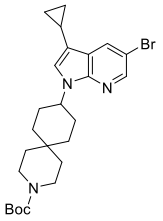


Preparado en un método análogo al Ejemplo 1 partiendo del Intermedio 10d (60 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 2c (52,0 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante RPC (Gradiente: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,05 mg, 14,23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,66 – 0,72 (2H, m), 0,83 – 0,91 (2H, m), 1,18 – 1,31 (2H, m), 1,59 – 1,82 (6H, m), 1,89 – 1,98 (3H, m), 2,08 – 2,25 (10H, m), 2,27 – 2,39 (5H, m), 2,53 – 2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,02 – 3,15 (5H, m), 3,25 (3H, d), 3,81 (2H, t), 4,34 (2H, s), 5,23 (1H, q), 5,93 (2H, s), 6,44 – 6,54 (2H, m), 6,86 (2H, t), 6,95 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,88 – 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 877,2.

Ejemplo 11

Intermedio 11a:

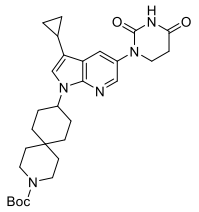
9-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2a partiendo de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (593 mg, 2,5 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1010 mg, 3,75 mmol). La purificación mediante FSC (0–50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (816 mg, 66,8 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,67 (2H, m), 0,76 - 0,91 (2H, m), 1,23 - 1,34 (4H, m), 1,39 (9H, s), 1,57 - 1,66 (4H, m), 1,78 (2H, br d), 1,89 - 1,97 (3H, m), 3,29 - 3,33 (4H, m), 4,56 (1H, tt), 7,52 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 490,2.

Intermedio 11b:

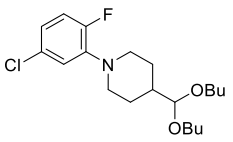
9-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 11a (816 mg, 1,67 mmol). La purificación mediante FCS (0-100 % de EtOAc en hexanos, después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (420 mg, 48,2 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,69 (2H, m), 0,79 - 0,90 (2H, m), 1,25 - 1,35 (4H, m), 1,39 (9H, s), 1,59 - 1,69 (4H, m), 1,80 (2H, br d), 1,87 - 1,94 (1H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,30 - 3,36 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,60 (1H, tt), 7,49 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 522,7.

Intermedio 11c:

1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(dibutoximetil)piperidina

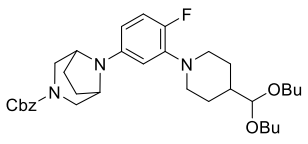


Se cargó un matraz con NaOtBu (27,5 g, 286,47 mmol) a 4-(dibutoximetil)piperidina (23,24 g, 95,49 mmol), 2-

bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (20 g, 95,49 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,37 g, 4,77 mmol) y BINAP (5,95 m, 9,55) en tolueno (300 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (500 ml) y con salmuera saturada (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FCS (0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (31,7 g, 89 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,96 (6H, t), 1,38 - 1,48 (4H, m), 1,49 - 1,65 (6H, m), 1,72 - 1,83 (1H, m), 1,89 (2H, br d), 2,53 - 2,73 (2H, m), 3,41 - 3,54 (4H, m), 3,61 - 3,73 (2H, m), 4,24 (1H, dd), 6,63 - 6,80 (1H, m), 6,88 - 6,99 (1H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 372,3.

Intermedio 11d:

8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

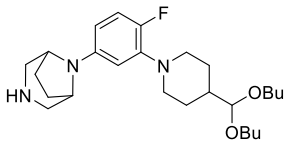


Preparado de manera análoga al Intermedio 2e partiendo del Intermedio 11c (16,5 g, 44,36 mmol), y bencil-

3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato, HCl (12,54 g, 44,36 mmol). La purificación mediante FSC (0-25 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (16,88 g, 65,4 %) como un aceite rojo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,27 – 1,41 (6H, m), 1,43 – 1,56 (4H, m), 1,58 – 1,77 (5H, m), 1,84 – 1,96 (2H, m), 2,52 – 2,63 (2H, m), 3,07 – 3,28 (2H, m), 3,32 – 3,45 (4H, m), 3,50 – 3,63 (4H, m), 4,15 – 4,29 (3H, m), 5,00 – 5,14 (2H, m), 6,33 – 6,46 (2H, m), 6,85 – 6,98 (1H, dd), 7,24 – 7,48 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ =582,4.

Intermedio 11e:

8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano

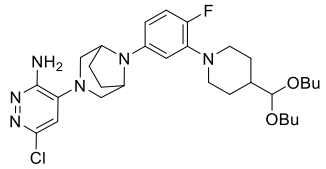


Se cargó un matraz con Intermedio 11d (9,8 g, 16,5 mmol), Pd/C (0,896 g, 0,84 mmol) y MeOH (300 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó a t.a. durante 24 h. La solución se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (7,10 g, 94 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,29 - 1,42 (6H, m), 1,45

- 1,53 (4H, m), 1,59 - 1,68 (1H, m), 1,68 - 1,76 (2H, m), 1,79 - 1,92 (4H, m), 2,38 (2H, br d), 2,52 - 2,60 (2H, m), 2,94 (2H, br d), 3,32 (2H, br d), 3,36 - 3,44 (2H, m), 3,53 - 3,60 (2H, m), 3,94 - 4,03 (2H, m), 4,22 (1H, d), 6,29 (1H, br d), 6,34 (1H, br d), 6,87 (1H, dd) (N-H no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448,3.

Intermedio 11f:

6-cloro-4-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

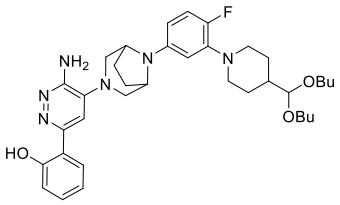


Se cargó un matraz con Intermedio 11e (12,7 g, 28,4 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6,21 g, 29,79 mmol) DIPEA (14,87 ml, 85,1 mmol) y DMSO (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2×200 ml) y salmuera saturada (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (13,49 g, 83 %) como un aceite rojo. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, t), 1,30 - 1,42

(6H, m), 1,46 - 1,53 (4H, m), 1,60 - 1,68 (1H, m), 1,73 (2H, br d), 1,88 - 1,94 (2H, m), 2,04 - 2,12 (2H, m), 2,55 - 2,62 (2H, m), 2,95 (2H, br d), 3,16 (2H, br d), 3,33 - 3,43 (4H, m), 3,56 (2H, dt), 4,22 (1H, d), 4,27 - 4,33 (2H, m), 5,76 - 5,82 (2H, m), 6,38 - 6,45 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,91 (1H, dd). *m/z* (ES^+) $[M-OBu]^+$ = 501,4.

Intermedio 11g:

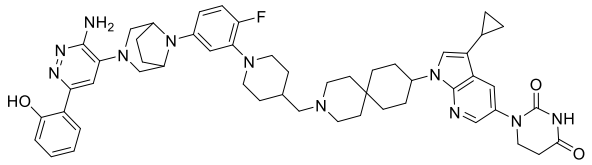
2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 11f (281 mg, 0,49 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (202 mg, 65,2 %) como un sólido marrón claro. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,88 (6H, t), 1,29 - 1,42 (6H, m), 1,43 - 1,52 (4H, m), 1,58 - 1,68 (1H, m), 1,72 (2H, br d), 1,89 - 1,96 (2H, m), 2,07 - 2,15 (2H, m), 2,58 (2H, br t), 3,08 (2H, br d), 3,24 (2H, br d), 3,32

- 3,43 (4H, m), 3,55 (2H, dt), 4,21 (1H, d), 4,30 - 4,36 (2H, m), 5,92 (2H, s), 6,39 - 6,50 (2H, m), 6,80 - 6,98 (3H, m), 7,21 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,89 (1H, d), 14,15 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 633,6.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



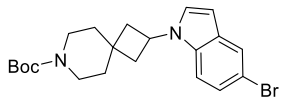
Se cargó un vial con Intermedio 11b (0,092 g, 0,18 mmol), Intermedio 11 g (0,112 g, 0,18 mmol), y se añadió ácido fórmico (2 ml, 52,15 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 min. La reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (12 ml) y la reacción se evaporó a sequedad. Se añadieron DMF (2 ml) y $MgSO_4$ (0,107 g, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (0,075 g, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. La purificación mediante RPC (0-50 % MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (0,067 g, 41,2 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 - 0,70 (2H,

m), 0,81 - 0,90 (2H, m), 1,21 - 1,35 (4H, m), 1,36 - 1,44 (2H, m), 1,61 - 1,85 (9H, m), 1,89 - 2,04 (5H, m), 2,14 (2H, br d), 2,27 (2H, br d), 2,36 - 2,47 (4H, m), 2,65 (2H, br t), 2,77 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 4,59 (1H, br t), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,53 (2H, m), 6,83 - 6,98 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,49 (2H, d), 7,87 - 7,96 (2H, m), 8,13 - 8,20 (1H, m), 10,37 (1H, s), 13,30 - 14,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 908,7.

Ejemplo 12

Intermedio 12a:

2-(5-bromoindol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

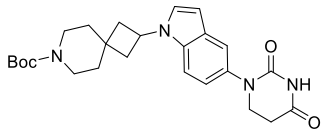


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a a partir de 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (2,462 g, 10,20 mmol) y 5-bromo-1*H*-indol (2 g, 10,20 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 3 a 100 % de MeOH en MeOH (0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (4,15 g, 97 %) como un sólido

blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6)* δ 1,41 (9H, s), 1,54 – 1,59 (2H, m), 1,66 – 1,72 (2H, m), 2,11 – 2,20 (2H, m), 2,44 – 2,50 (2H, m), 3,22 – 3,27 (2H, m), 3,34 – 3,39 (2H, m), 4,99 – 5,08 (1H, m), 6,48 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,73 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 419,2.

Intermedio 12b:

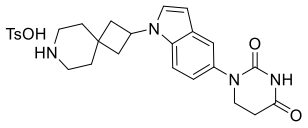
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 12a (6,7 g, 15,98 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (6,10 g, 84 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,54 – 1,59 (2H, m), 1,67 – 1,74 (2H, m), 2,12 – 2,20 (2H, m), 2,46 – 2,51 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,23 – 3,29 (2H, m), 3,34 – 3,41 (2H, m), 3,76 (2H, t), 5,01 – 5,09 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,63 (1H, d), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 453,3.

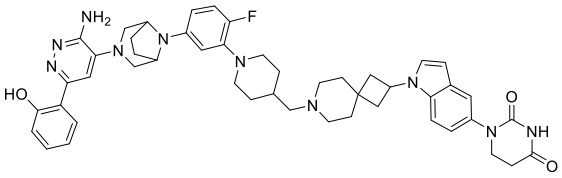
Intermedio 12c:

1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 12b (1,1 g, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MTBE (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,100 g, 86 %) como un sólido blanquecino en la forma de la sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 352,4.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

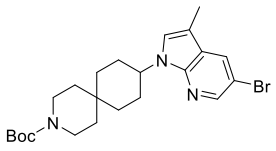


Preparado de manera análoga al Ejemplo 1 partiendo del Intermedio 11g (40 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 12c (30,8 mg, 0,09 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (8,00 mg, 12,78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,17 – 1,29 (3H, m), 1,64 (3H, t), 1,73 – 1,82 (3H, m), 1,90 – 2,01 (2H, m), 2,09 – 2,20 (6H, m), 2,22 – 2,41 (4H, m), 2,45 (2H, t), 2,60 – 2,69 (2H, m), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,23 – 3,28 (2H, m), 3,76 (2H, t), 4,35 (2H, d), 4,96 – 5,06 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,40 – 6,45 (1H, m), 6,46 – 6,51 (2H, m), 6,84 – 6,97 (3H, m), 7,04 – 7,09 (1H, m), 7,20 – 7,26 (1H, m), 7,44 – 7,52 (3H, m), 7,62 (1H, d), 7,89 – 7,93 (1H, m), 10,27 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d*6) δ -136,4. *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 839,5.

Ejemplo 13

Intermedio 13a:

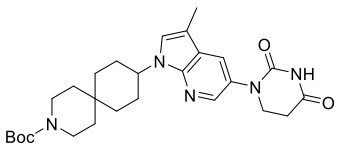
9-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (800 mg, 3,79 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1429 mg, 5,31 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 2 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4CO_3) dio el compuesto del título (910 mg, 51,9 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,34 – 1,44 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,61 – 1,67 (2 H, m), 1,82 – 1,94 (6 H, m), 2,27 (3 H, d), 3,38 – 3,44 (4 H, m), 4,61 – 4,69 (1 H, m), 7,07 (1 H, s), 7,94 (1 H, d), 8,28 (1 H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 462, 464,3.

Intermedio 13b:

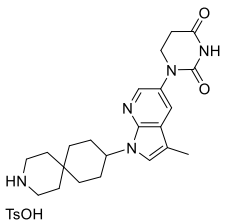
9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 13a (530 mg, 1,15 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (220 mg, 38,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (3 H, d), 1,47 (9 H, s), 1,62 – 1,71 (3 H, m), 1,83 – 1,95 (6 H, m), 2,30 (3 H, d), 2,87 – 2,93 (2 H, m), 3,38 – 3,45 (4 H, m), 3,87 – 3,94 (2 H, m), 4,74 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 8,22 (1 H, d). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 496,5.

Intermedio 13c:

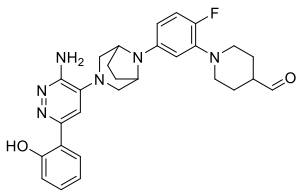
1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 168b (190 mg, 0,38 mmol). El disolvente se eliminó a presión reducida, dio el compuesto del título (152 mg, 100 %) como un sólido blanco en forma de la sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 396,5.

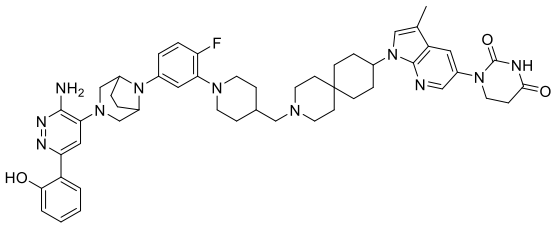
Intermedio 13d:

1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidin-4-carbaldehído



Se añadió ácido fórmico (8 ml) al Intermedio 11g (300 mg, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se evaporó. La reacción se inactivó con Na_2CO_3 saturado, se extrajo con DCM (3 x 1 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 95 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 503,3.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

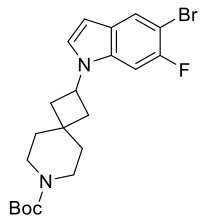


Se calentó una mezcla de Intermedio 13d (230 mg, 0,46 mmol) e Intermedio 13c (151 mg, 0,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) y NMP (4,00 ml) a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió t.a. y después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (405 mg, 1,91 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente 2 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4CO_3) dio el compuesto del título (37,4 mg, 11,33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,80 – 0,89 (1 H, m), 1,17 – 1,45 (9 H, m), 1,62 – 1,73 (4 H, m), 1,74 – 1,85 (4 H, m), 1,89 – 2,05 (4 H, m), 2,10 – 2,27 (6 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,58 – 2,69 (3 H, m), 2,72 – 2,78 (2 H, m), 3,09 (2 H, d), 3,25 (2 H, d), 3,73 – 3,86 (2 H, m), 4,28 – 4,40 (2 H, m), 4,52 – 4,66 (1 H, m), 5,95 (2 H, s), 6,36 – 6,55 (2 H, m), 6,80 – 6,98 (3 H, m), 7,16 – 7,28 (1 H, m), 7,50 (2 H, d), 7,78 – 7,99 (2 H, m), 8,16 (1 H, d), 10,39 (1 H, s), 14,18 (1 H, s); ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ: -136,4; *m/z* (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 882.

Ejemplo 14

Intermedio 14a:

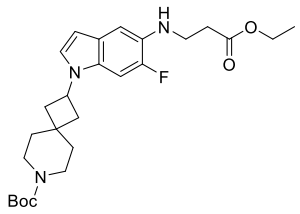
2-(5-bromo-6-fluoro-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-6-fluoro-1*H*-indol (535 mg, 2,5 mmol), 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (905 mg, 3,75 mmol). La purificación mediante FSC (0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (826 mg, 76 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,54 - 1,59 (2H, m), 1,63 - 1,75 (2H, m), 2,09 - 2,17 (2H, m), 2,45 - 2,49 (2H, m), 3,22 - 3,27 (2H, m), 3,34 - 3,41 (2H, m), 5,03 (1H, quin), 6,50 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,84 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 437,1.

Intermedio 14b:

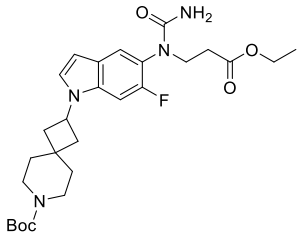
2-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 3-aminopropanoato de etilo, HCl (435 mg, 2,83 mmol) a *t*BuBrettPhos Pd G3 (161 mg, 0,19 mmol), Intermedio 14a (826 mg, 1,89 mmol) y Cs_2CO_3 (1846 mg, 5,67 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se tapó y evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 17 h. La reacción se enfrió a t.a. después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (0–70 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (868 mg, 97 %) como un líquido verde. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,49 - 1,60 (2H, m), 1,63 - 1,72 (2H, m), 2,05 - 2,12 (2H, m), 2,42 - 2,48 (2H, m), 2,63 (2H, t), 3,21 - 3,27 (2H, m), 3,30 - 3,34 (2H, m), 3,34 - 3,37 (2H, m), 4,08 (2H, q), 4,81 - 4,95 (2H, m), 6,30 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,42 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 474,7.

Intermedio 14c:

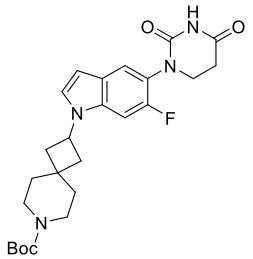
2-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió el Intermedio 14b (868 mg, 1,83 mmol) en DCM (5 ml) y ácido acético (5 ml). Se añadió cianato potásico (743 mg, 9,16 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 min. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con agua, solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y soluciones de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo (945 mg, 100 %) como una película seca marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 517,6.

Intermedio 14d:

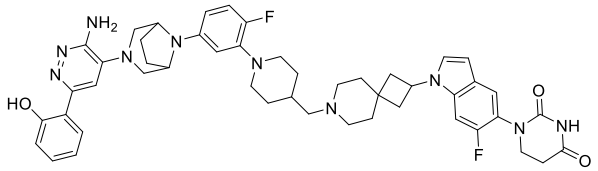
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de Intermedio 14c (945 mg, 1,83 mmol), etanol (8 ml) y solución de etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH) (1,366 ml, 3,66 mmol) se agitó a t.a. durante 10 min. La mezcla de reacción precipitó, se añadió etanol (12 ml) para suspender el sólido y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl ac. (20 ml) y se añadió agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), después la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml). La capa de salmuera se extrajo con DCM (50 ml), se combinó con los extractos de EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se suspendió en éter y se sonicó. Se centrifugó la suspensión y se decantó el líquido (2x este procedimiento de trituración). El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (526 mg, 61,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,53 - 1,61 (2H, m), 1,67 - 1,72 (2H, m), 2,09 - 2,18 (2H, m), 2,46 - 2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,35 - 3,41 (2H, m), 3,70 (2H, br t), 5,03 (1H, quin),

6,52 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,68 (1H, d), 10,41 (1H, s). *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 493,2.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



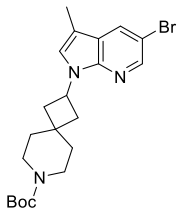
Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 14d (24 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 11g (32 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (6,60 mg, 15,23 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,21 - 1,30 (2H, m), 1,64 (3H, br d), 1,73 - 1,83 (4H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,06 - 2,19 (6H, m), 2,20 - 2,34 (2H, m), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,42 - 2,48 (2H, m), 2,53 - 2,56 (1H, m), 2,61 - 2,68 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,34 - 3,38 (2H, m), 3,70 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 5,00 (1H, t), 5,96 (2H, s), 6,41 - 6,46 (1H, m), 6,46 - 6,50 (1H, m), 6,51 (1H, d), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, d),

7,56 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,92 (1H, d), 10,41 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 857,6.

Ejemplo 15

Intermedio 15a:

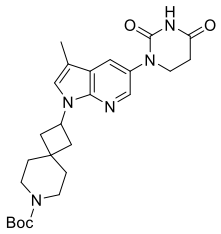
2-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,60 g, 17,06 mmol), 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (6,177 g, 25,60 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente: 0–50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (6,44 g, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,39 (9H, s), 1,56 - 1,66 (4H, m), 2,18 - 2,25 (5H, m), 2,35 - 2,41 (2H, m), 3,21 - 3,25 (2H, m), 3,31 - 3,35 (2H, m), 5,23 (1H, quin), 7,63 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+2H]^+$ = 378,4.

Intermedio 15b:

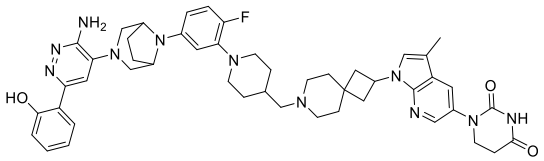
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 15a (716 mg, 1,65 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (482 mg, 62,5 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,41 (9H, s), 1,59 - 1,69 (4H, m), 2,22 - 2,27 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,37 - 2,44 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,33 - 3,37 (2H, m), 3,81 (2H, t), 5,28 (1H, quin), 7,62 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 468,5.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

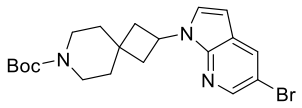


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 15b (45,8 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 11g (63,3 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,1 mg, 25,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,08 - 1,32 (3H, m), 1,56 - 1,82 (5H, m), 1,83 - 1,99 (4H, m), 2,07 - 2,16 (3H, m), 2,18 - 2,24 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,44 (4H, br d), 2,51 - 2,69 (3H, m), 2,74 (2H, t), 2,95 - 3,16 (3H, m), 3,25 (2H, br d), 3,33 - 3,38 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,33 (2H, br s), 5,17 - 5,34 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,39 - 6,54 (2H, m), 6,80 - 6,88 (2H, m), 6,92 (1H, br dd), 7,18 - 7,23 (1H, m), 7,41 - 7,50 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,85 - 7,91 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 854,6.

Ejemplo 16

Intermedio 16a:

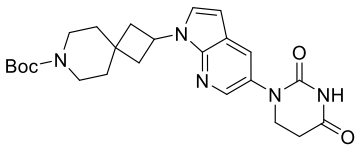
2-(5-bromopirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 7-terc-butoxicarbonil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ol (500 mg, 2,07 mmol) y 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (408 mg, 2,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (660 mg, 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,39 (9H, s), 1,58-1,66 (4H, m), 2,22-2,29 (2H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,32 (1H, s), 3,35 (1H, s), 5,22-5,31 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,28 (1H, d); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 420,3.

Intermedio 16b:

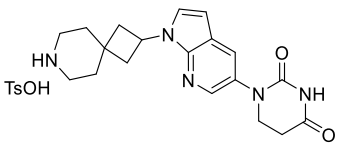
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 16a (300 mg, 0,71 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente 50 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (172 mg, 45,5 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,61-1,70 (4H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,25-3,30 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 3,81 (2H, t), 5,27-5,39 (1H, m), 6,54 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,40 (1H, s). *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 454,5.

Intermedio 16c:

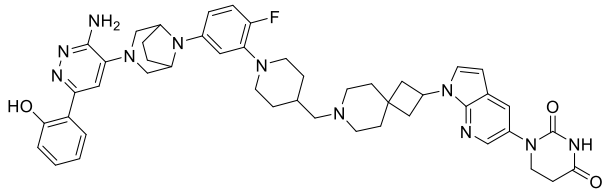
1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 16b (168 mg, 0,37 mmol). El disolvente se eliminó a presión reducida, dio el compuesto

del título (246 mg, 94 %) como un sólido amarillo en forma de una sal de 2 TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 353,4.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

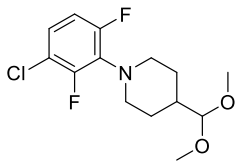


Preparado en un método análogo al Ejemplo 13 partiendo del Intermedio 13d (166 mg, 0,33 mmol) y el Intermedio 16c (230 mg, 0,33 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % CH_3CN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (43,0 mg, 14,88 %) como un sólido gris. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21-1,33 (2H, m), 1,62-1,85 (7H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,22-2,31 (4H, m), 2,32-2,48 (6H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,26 (2H, d), 3,36 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,35 (2H, s), 5,27-5,35 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,42-6,50 (2H, m), 6,53 (1H, d), 6,84-6,96 (3H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,90-7,92 (2H, m), 8,17-8,23 (2H, m), 10,41 (1H, s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 840,5.

Ejemplo 17

Intermedio 17a:

1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina

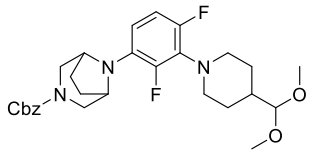


Un vial se cargó con xantphos (0,211 g, 0,36 mmol), 1-cloro-2,4-difluoro-3-yodobenceno (1 g, 3,64 mmol), 4-(dimetoximetil)piperidina (0,696 g, 4,37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,167 g, 0,18 mmol), Cs_2CO_3 (2,374 g, 7,29 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl saturado (50 ml) y con salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,700 g, 62,8 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 – 1,56 (2H, m), 1,69 – 1,82 (3H, m), 3,01 – 3,13 (2H, m),

3,23 – 3,32 (2H, m), 3,37 (6H, s), 4,10 (1H, d), 6,72 – 6,82 (1H, m), 6,90 – 7,01 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 306,1.

Intermedio 17b:

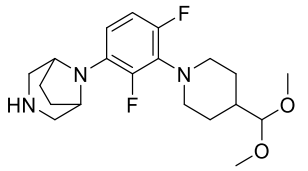
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2,4-difluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 7b a partir del Intermedio 17a (650 mg, 2,13 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (530 mg, 48,4 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 – 1,43 (2H, m), 1,55 – 1,74 (5H, m), 1,78 – 1,92 (2H, m), 2,98 (2H, t), 3,07 – 3,23 (4H, m), 3,28 (6H, s), 3,73 (2H, d), 3,98 (2H, s), 4,10 (1H, d), 5,10 (2H, d), 6,59 – 6,71 (1H, m), 6,78 – 6,88 (1H, m), 7,29 – 7,46 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 516.

Intermedio 17c:

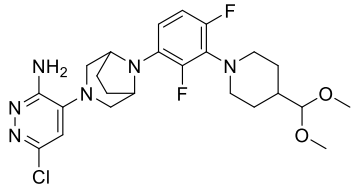
8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2,4-difluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano



Preparado de manera análoga al Intermedio 1e partiendo del Intermedio 17b (530 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 94 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 – 1,42 (2H, m), 1,60 – 1,72 (3H, m), 1,72 – 1,86 (4H, m), 2,86 – 3,04 (4H, m), 3,08 – 3,16 (2H, m), 3,17 (2H, s), 3,27 (6H, s), 3,76 (2H, s), 4,10 (1H, d), 6,52 – 6,64 (1H, m), 6,73 – 6,84 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 382,2.

Intermedio 17d:

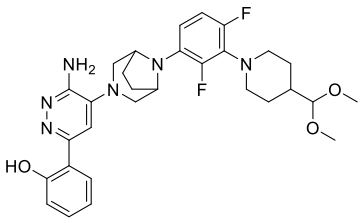
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2,4-difluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado de manera análoga al Intermedio 11f partiendo del Intermedio 17c (400 mg, 1,05 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 9 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (320 mg, 60,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,25 – 1,42 (2H, m), 1,61 – 1,74 (3H, m), 1,81 – 1,92 (2H, m), 1,98 – 2,10 (2H, m), 2,89 – 3,06 (4H, m), 3,16 (2H, d), 3,28 (6H, s), 3,29 – 3,30 (2H, m), 4,05 – 4,15 (3H, m), 5,83 (2H, s), 6,62 – 6,74 (1H, m), 6,79 – 6,89 (1H, m), 6,94 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 509.

Intermedio 17e:

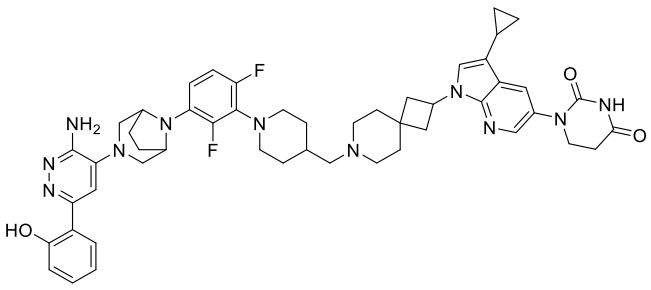
2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2,4-difluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 17d (200 mg, 0,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (130 mg, 58,4 %) como un

sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 1,31 – 1,40 (2H, m), 1,64 – 1,73 (3H, m), 1,86 – 1,95 (2H, m), 2,05 – 2,15 (2H, m), 2,97 – 3,04 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,15 – 3,20 (2H, m), 3,28 (6H, s), 3,34 – 3,39 (2H, m), 4,09 – 4,17 (3H, m), 5,98 (2H, s), 6,69 – 6,77 (1H, m), 6,82 – 6,92 (3H, m), 7,22 – 7,28 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,93 – 7,98 (1H, m), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 567,4.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



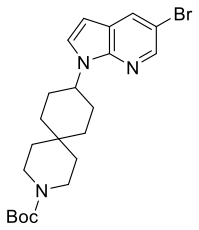
Se añadió ácido fórmico (1 ml, 26,07 mmol) al Intermedio 17e (108 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se

le añadió el Intermedio 2c (75 mg, 0,19 mmol), NMP (5 ml) y DCE (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (121 mg, 0,57 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. La capa de DCM se recolectó y se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de CH_3CN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (30,0 mg, 17,53 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,64 – 0,74 (2H, m), 0,83 – 0,92 (2H, m), 1,12 – 1,31 (2H, m), 1,60 – 1,81 (7H, m), 1,84 – 1,99 (3H, m), 2,05 – 2,13 (2H, m), 2,17 – 2,45 (10H, m), 2,76 (2H, t), 2,97 – 3,21 (5H, m), 3,46 – 3,27 (3H, s), 3,81 (2H, t), 4,07 – 4,20 (2H, m), 5,17 – 5,34 (1H, m), 5,97 (2H, s), 6,66 – 6,76 (1H, m), 6,78 – 6,95 (3H, m), 7,20 – 7,28 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,91 – 7,99 (2H, m), 8,14 – 8,19 (1H, m), 10,38 (1H, s), (protón OH no observado); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -128,88, -128,89, -130,674, -130,68; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 898,4.

Ejemplo 18

Intermedio 18a:

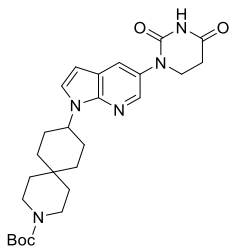
9-(5-bromopirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (700 mg, 3,55 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1436 mg, 5,33 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (900 mg, 56,5 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,27 - 1,37 (5H, m), 1,38 - 1,45 (10H, m), 1,60 - 1,65 (2H, m), 1,73 (2H, br d), 1,83 (2H, br d), 1,95 - 2,06 (2H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 4,64 (1H, tt), 6,48 (1H, d), 7,82 (1H, br s), 8,20 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 450,2.

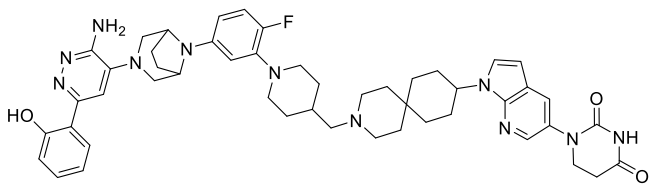
Intermedio 18b:

9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 18a (900 mg, 2,01 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (300 mg, 31,0 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,28 – 1,45 (14H, m), 1,57 – 1,67 (2H, m), 1,70 – 1,77 (2H, m), 1,84 (2H, br d), 2,04 (2H, br dd), 2,76 (2H, t), 3,34 – 3,39(3H, m), 3,81 (2H, t), 4,63 – 4,79 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,79 (1H, br d), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 482,3.

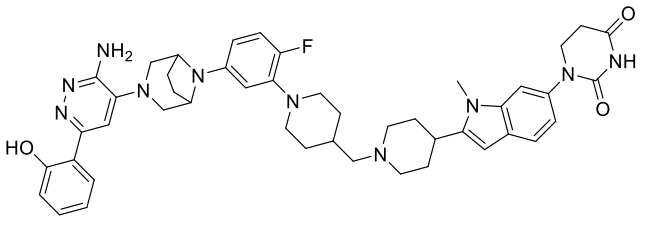
1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 11g (35 mg, 0,06 mmol) e Intermedio 18b (26,6 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de CH_3CN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 35,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 - 1,37 (4H, m), 1,43 (2H, br s), 1,64 - 1,86 (9H, m), 1,91 - 2,06 (4H, m), 2,14 (2H, br d), 2,32 (2H, br d), 2,48 (3H, br s), 2,65 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,36 - 3,47 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 4,60 - 4,73 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,37 - 6,52 (3H, m), 6,81 - 6,98 (3H, m), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,74 - 7,82 (1H, m), 7,86 - 7,94 (2H, m), 8,12 - 8,24 (1H, m), 10,40 (1H, s), 13,48 - 14,87 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 868,5.

Ejemplo 19

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

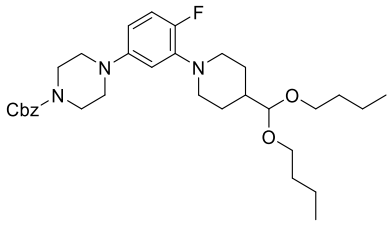


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 11g (38,1 mg, 0,06 mmol) y sal de TsOH de 1-[1-metil-2-(4-piperidil) indol-6-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (30 mg, 0,06 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento de patente reportado WO 2022/069520 A1). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de CH_3CN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 34,8 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 1,25 - 1,32 (2H, m), 1,63 - 1,69 (2H, m), 1,79 - 1,85 (2H, m), 1,90 - 1,98 (4H, m), 2,05 - 2,15 (4H, m), 2,23 - 2,27 (2H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,72 - 2,76 (2H, m), 2,76 - 2,84 (1H, m), 2,95 - 3,00 (2H, m), 3,11 (2H, br d), 3,27 (5H, br d), 3,69 (3H, s), 3,79 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 5,93 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,41 - 6,52 (2H, m), 6,84 - 6,97 (4H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,41 - 7,49 (2H, m), 7,88 - 7,94 (1H, m), 10,27 (1H, s), 13,98 - 14,42 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 813,4.

Ejemplo 20

Intermedio 20a:

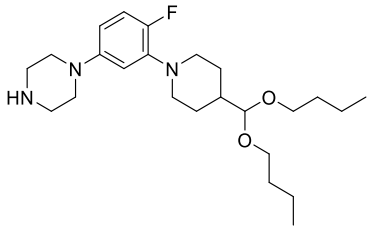
4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 7b partiendo del Intermedio 11c (600 mg, 1,63 mmol) y piperazina-1-carboxilato de bencilo (359 mg, 1,63 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (520 mg, 57,4 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,90 (6H, t), 1,30 - 1,44 (6H, m), 1,45 - 1,55 (4H, m), 1,73 (3H, br d), 2,58 (2H, s), 3,04 (4H, br d), 3,31 - 3,34 (3H, m), 3,38 - 3,45 (2H, m), 3,50 - 3,62 (6H, m), 4,22 (1H, d), 5,11 (2H, s), 6,40 - 6,51 (1H, m), 6,56 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 7,32 - 7,44 (4H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 556,2.

Intermedio 20b:

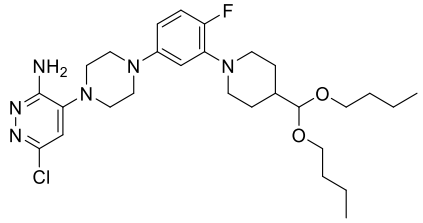
1-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]piperazina



Se añadió Pd/C (105 mg, 0,10 mmol) a una solución del Intermedio 20a (550 mg, 0,99 mmol) en THF (8 ml) bajo N_2. La reacción se roció con H_2 y se agitó a t.a. bajo H_2 durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, eluyendo con acetato de etilo. La concentración en vacío dio el compuesto del título (398 mg, 95 %) como una goma naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 422,4.

Intermedio 20c:

6-cloro-4-[4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]piperazin-1-il]piridazin-3-amina

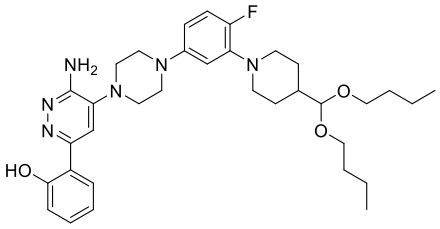


Preparado de manera análoga al Intermedio 3d partiendo del Intermedio 20b (450 mg, 1,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en

hexanos) dio el compuesto del título (220 mg, 37,5 %) como un sólido naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 475,4.

Intermedio 20d:

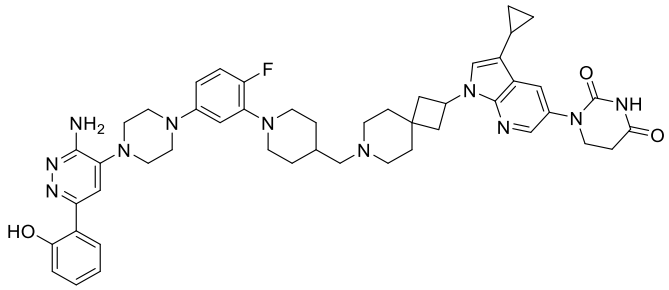
2-[6-amino-5-[4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]piperazin-1-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 20c (120 mg, 0,22 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (70,0 mg, 52,8 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,52 - 1,69 (2H, m), 1,78 - 1,90 (4H, m), 1,96 (2H, br dd), 2,23 (3H, s), 2,39 (2H, br t), 2,55 - 2,64 (2H,m), 2,64 - 2,65 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,03 (4H, br d), 3,69 - 3,83 (4H, m), 4,27 (1H, br s), 7,05 (1H, dd), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,47 (1H, d), 10,24 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 607,6.

Ejemplo 20

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

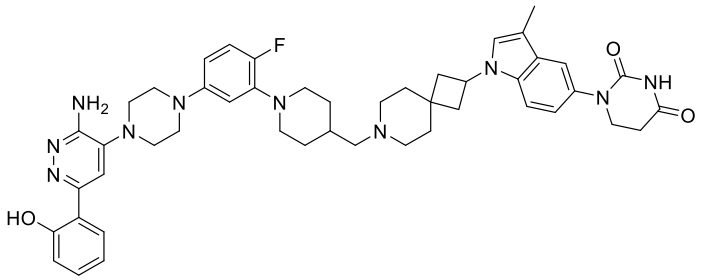


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 20d (30 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 2c (19,45 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de CH_3CN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 40,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,62 - 0,73 (2H, m), 0,82 - 0,95 (2H, m), 1,28 (2H, q), 1,67 - 1,85 (7H, m), 1,91 - 1,97 (1H, m), 2,18 - 2,46 (8H, m), 2,52- 2,59 (1H, m), 2,66 (2H, br t), 2,77 (2H, t), 3,17 - 3,28 (5H, m), 3,33 - 3,36 (1H, m), 3,34 - 3,45 (4H, m), 3,81 (2H, t), 5,22 - 5,36 (1H, m), 6,36 (2H, br s),6,51 - 6,67 (2H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,99 (1H, br dd), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,57 (2H,

s), 7,89 - 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,26 - 11,62 (1H, m), 10,41(1H, s), 13,51 - 14,73 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 854,5.

Ejemplo 21

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



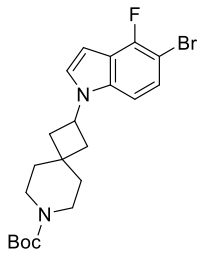
Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 20d (30 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 4b (23,07 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de CH_3CN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (20,0 mg, 48,9 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,23 - 1,36 (2H, m), 1,69 (3H, br s), 1,81 (4H, br d), 2,13 (2H, br d), 2,25 (3H, s), 2,33 (2H, br d), 2,39 - 2,48 (3H, m),2,51 - 2,54 (3H, m), 2,54 - 2,60 (1H, m), 2,67 (2H, br t), 2,73 (2H, t),

3,25 - 3,27 (2H, m), 3,28 - 3,43 (7H, m), 3,77 (2H, t), 4,98 (1H, br t), 6,36 (2H, s), 6,50- 6,69 (2H, m), 6,86 - 6,93 (2H, m), 6,95 - 7,10 (2H, m), 7,20 - 7,31 (1H, m), 7,36 - 7,47 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,95 (1H, dd), 10,28 (1H, s), 13,45 - 14,66(1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =827,5.

Ejemplo 22

Intermedio 22a:

2-(5-bromo-4-fluoro-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

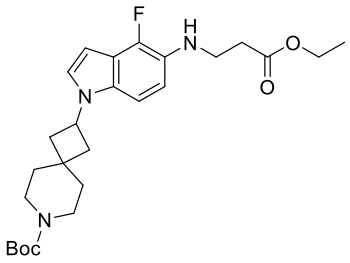


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (535 mg, 2,5 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (905 mg, 3,75 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (963 mg, 88 %) como una película seca amarilla pálida. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,55 - 1,60 (2H, m), 1,66 - 1,72 (2H, m), 2,12 - 2,21 (2H, m), 2,46 - 2,49

(1H, m), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,32 - 3,38 (3H, m), 5,07 (1H, quin), 6,59 (1H, d), 7,29 - 7,34 (1H, m), 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,73 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 437,1.

Intermedio 22b:

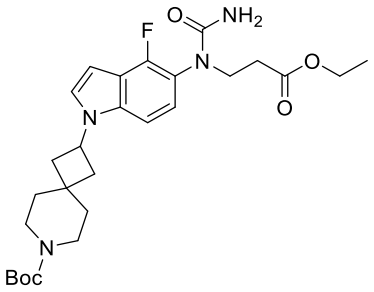
2-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14b partiendo del Intermedio 22a (962 mg, 2,20 mmol). La purificación mediante FCS (gradiente: 0-80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (953 mg, 91 %) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,18 - 1,21 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,53 - 1,58 (2H, m), 1,65 - 1,69 (2H, m), 2,09 - 2,17 (2H, m), 2,42 - 2,49 (2H, m), 2,58 (2H, t), 3,22 - 3,27 (2H, m), 3,33 - 3,39 (4H, m), 4,05 - 4,10 (2H, m), 4,71 (1H, br s), 4,93 (1H, t), 6,34 (1H, d), 6,75 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,47 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 474,8.

Intermedio 22c:

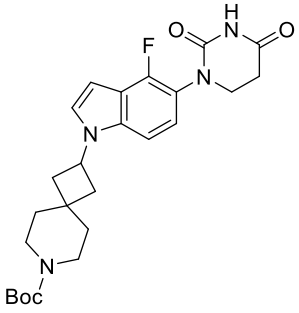
2-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 22b (953 mg, 2,01 mmol). El compuesto del título (1038 mg, 100 %) se obtuvo como una película seca marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 517,6.

Intermedio 22d:

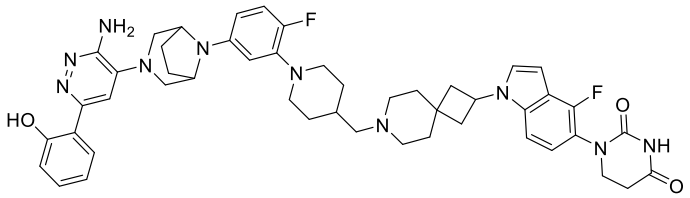
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-fluoro-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 22c (1038 mg, 2,01 mmol). La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (581 mg, 61,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,55 - 1,61 (2H, m), 1,64 - 1,77 (2H, m), 2,14 - 2,21 (2H, m), 2,51 - 2,54 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,22 - 3,28 (2H, m), 3,35 - 3,40 (2H, m), 3,71 (2H, t), 5,07 (1H, quin), 6,59 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M-t\text{Bu}+2H]^+$ = 415,4.

Ejemplo 22

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



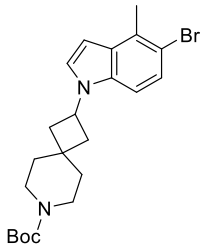
Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 22d (0,024 g, 0,05 mmol) y el Intermedio 11g (0,032 g, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el

compuesto del título (0,022 g, 48,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,17 - 1,28 (2H, m), 1,62 (3H, br t), 1,70 - 1,81 (4H, m), 1,87 - 1,97 (2H, m), 2,07 - 2,18 (6H, m), 2,22 - 2,39 (3H, m), 2,44 (2H, br t), 2,56 - 2,68 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,08 (2H, br d), 3,24 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,69 (3H, t), 4,33 (2H, br s), 5,02 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,37 - 6,49 (2H, m), 6,56 (1H, d), 6,81 - 6,95 (3H, m), 7,06 - 7,14 (1H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 10,40 (1H, s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES$^-$) $[M-H]^+$ = 855,6.

Ejemplo 23

Intermedio 23a:

2-(5-bromo-4-metil-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

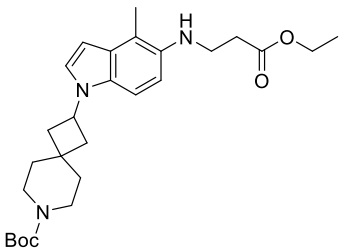


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-4-metil-1*H*-indol (525 mg, 2,5 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-

butilo (905 mg, 3,75 mmol). La purificación mediante FCS (gradiente: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (757 mg, 69,9 %) como una película seca amarilla pálida. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,39 (9H, s), 1,50 - 1,57 (2H, m), 1,64 - 1,70 (2H, m), 2,07 - 2,17 (2H, m), 2,42 - 2,47 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,31 - 3,38 (2H, m), 5,00 (1H, quin), 6,56 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,62 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 433,2.

Intermedio 23b:

2-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

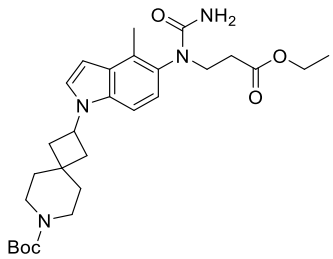


Preparado de manera análoga al Intermedio 14b partiendo del Intermedio 23a (757 mg, 1,75 mmol). La purificación mediante FCS (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (314 mg, 38,3 %) como un líquido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,29 (3H, t), 1,49 (9H, s), 1,62 (2H, br s), 1,76 (2H, br s), 2,20 - 2,27 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,56 (2H, ddd), 2,62 - 2,70 (2H, m), 3,31 -

3,39 (2H, m), 3,44 - 3,50 (2H, m), 3,50 - 3,57 (2H, m), 3,78 (1H, br s), 4,16 - 4,22 (2H, m), 4,83 (1H, t), 6,44 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,19 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 470,8.

Intermedio 23c:

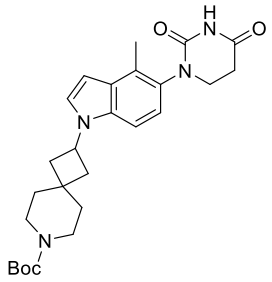
2-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 23b (314 mg, 0,67 mmol). El compuesto del título (343 mg, 100 %) se obtuvo como una película marrón. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 513,6.

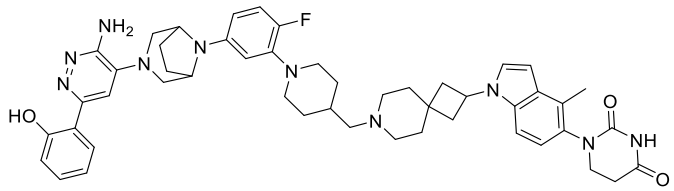
Intermedio 23d:

2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-metil-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 23c (343 mg, 0,67 mmol). La trituración con Et_2O y hexanos (1:1) dio el compuesto del título (197 mg, 63,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (9H, s), 1,55 - 1,60 (2H, m), 1,67 - 1,73 (2H, m), 2,09 - 2,21 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45 - 2,50 (2H, m), 2,67 - 2,82 (2H, m), 3,23 - 3,28 (2H, m), 3,34 - 3,39 (2H, m), 3,53 (1H, dt), 3,74 (1H, ddd), 5,04 (1H, quin), 6,56 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,63 (1H, d), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 467,3.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

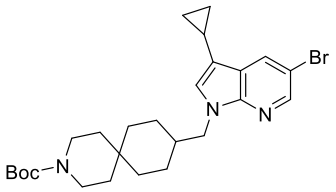


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 23d (0,024 g, 0,05 mmol) y el Intermedio 11g (0,032 g, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) seguido de purificación mediante RPC (0-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (4,10 mg, 9,50 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,21 - 1,27 (2H, m), 1,59 - 1,68 (3H, m), 1,72 - 1,84 (4H, m), 1,88 - 2,01 (2H, m), 2,07 - 2,18 (6H, m), 2,26 (2H, br s), 2,31 (3H, s), 2,34 - 2,48 (4H, m), 2,59 - 2,67 (1H, m), 2,62 - 2,62 (1H, m), 2,68 - 2,82 (2H, m), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,34 - 3,38 (2H, m), 3,54 (1H, dt), 3,74 (1H, ddd), 4,35 (2H, br s), 5,00 (1H, t), 5,96 (2H, s), 6,40 - 6,45 (1H, m), 6,48 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 6,84 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 10,26 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 853,5.

Ejemplo 24

Intermedio 24a:

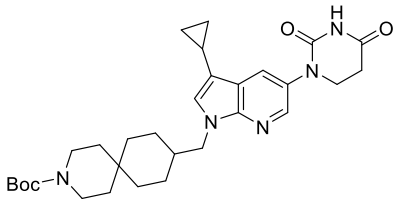
9[-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,593 g, 2,5 mmol) y 9-(hidroximetil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,063 g, 3,75 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,202 g, 96 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,57 - 0,65 (2H, m), 0,81 - 0,91 (2H, m), 0,94 - 1,03 (2H, m), 1,08 - 1,21 (5H, m), 1,22 - 1,30 (2H, m), 1,37 - 1,39 (10H, m), 1,61 (2H, br d), 1,75 - 1,85 (1H, m), 1,91 - 1,98 (1H, m), 3,21 - 3,29 (4H, m), 4,02 (2H, d), 7,30 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 504,2.

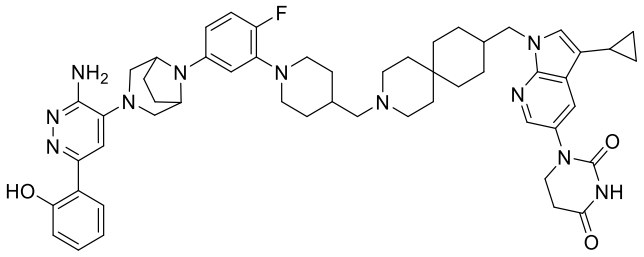
Intermedio 24b:

9-[[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]metil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 24a (1,202 g, 2,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,831 g, 64,9 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,57 - 0,68 (2H, m), 0,82 - 0,91 (2H, m), 0,96 - 1,05 (2H, m), 1,06 - 1,23 (5H, m), 1,25 - 1,33 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,40 - 1,43 (1H, m), 1,62 (2H, br d), 1,77 - 1,87 (1H, m), 1,89 - 1,96 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,20 - 3,30 (4H, m), 3,82 (2H, t), 4,04 (2H, br d), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 536,5.

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

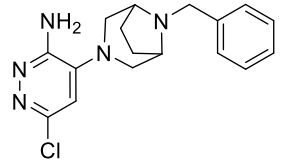


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 24b (42,9 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 11g (50,6 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,60 mg, 25,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,62 (2H, q), 0,84 - 0,90 (2H, m), 0,96 (2H, br t), 1,11 - 1,30 (8H, m), 1,44 - 1,52 (2H, m), 1,56 - 1,66 (3H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,89 - 1,98 (3H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,20 (2H, br d), 2,28 - 2,36 (4H, m), 2,62 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,33 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,03 (2H, br d), 4,34 (2H, br s), 5,96 (2H, s), 6,39 - 6,49 (2H, m), 6,83 - 6,94 (3H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,88 - 7,94 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,41 (1H, s), 13,39 - 14,66 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 922,6.

Ejemplo 25

Intermedio 25a:

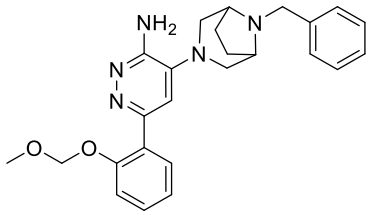
4-(8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6-cloro-piridazin-3-amina



Preparado de manera análoga al Intermedio 3d partiendo de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6,02 g, 28,89 mmol) y 8-bencil-3,8-diazabiciclo[3,2.1]octano (4,87 g, 24,07 mmol). La trituración con MeOH y recolección mediante filtración proporcionó producto limpio. El filtrado de MeOH contenía producto de adición y se concentró y purificó mediante FSC (gradiente: 0-20 % de EtOAc en hexanos con 10 % de aditivo DCM). Los sólidos se combinaron para dar el compuesto del título (6,81 g, 86 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,86 - 2,01 (4H, m), 2,81 (2H, br d), 3,17 - 3,23 (4H, m), 3,53 (2H, s), 5,71 - 5,79 (2H, m), 6,89 (1H, s), 7,21 - 7,29 (1H, m), 7,33 (2H, t), 7,37 - 7,41 (2H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 330,4.

Intermedio 25b:

4-(8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-amina

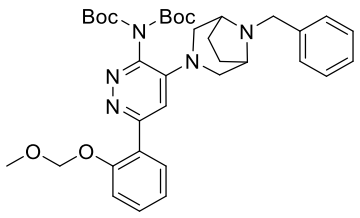


Se cargó un matraz con el Intermedio 25a (6,81 g, 20,65 mmol) y ácido (2-(metoximetoxi)fenil)borónico (4,70 g, 25,81 mmol), K_2CO_3 (5,71 g, 41,29 mmol), XPhos Pd G3 (1,748 g, 2,06 mmol), dioxano (100 ml) y agua (20 ml) bajo una atmósfera de N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 1,25 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el exceso de THF. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron a presión reducida. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (7,48 g, 84 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,89 – 2,06 (4H, m), 2,80 (2H, br d), 3,15 – 3,20 (2H, m), 3,21 – 3,25 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,54 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,60 (2H, s), 7,09 (1H, t), 7,18 – 7,21 (2H, m), 7,21 – 7,27 (1H, m), 7,31 - 7,40 (5H, m), 7,62 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 432,5.

Intermedio 25c:

N-[4-(8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6-[2-(metoximetoxi)fenilo] de *terc*-butilo

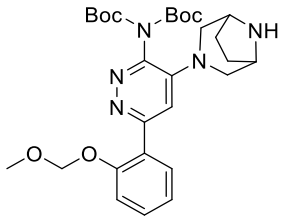
ecarbonat-3-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato



Se cargó un matraz con Intermedio 25b (7,476 g, 17,32 mmol), DMAP (0,212 g, 1,73 mmol), NEt_3 (9,48 ml, 69,30 mmol) y DCM (100 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 173ecarbonato de di-*terc*-butilo (11,34 g, 51,97 mmol). La reacción se calentó y se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se lavó con HCl 0,5 M (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título (10,16 g, 93 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (18H, s), 1,90 - 1,98 (2H, m), 2,34 - 2,46 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,51 (2H, br d), 3,80 (2H, br d), 4,02 (2H, br s), 4,24 (2H, br d), 5,26 (2H, s), 7,18 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,44 - 7,53 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,74 - 7,84 (3H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 632,5.

Intermedio 25d:

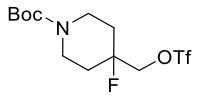
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz con Intermedio 25c (10,156 g, 16,08 mmol), Pd/C (1,711 g, 1,61 mmol), EtOH (100 ml) y DCM (20 ml) bajo una atmósfera de H_2 durante 20 h. La reacción se roció con N_2, se filtró a través de celite®, eluyendo con DCM y EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida, se trituró con Et_2O y se recogió por filtración. El sólido resultante se tomó DCM (200 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó Na_2SO_4 y se concentró. El sólido pegajoso resultante se trituró con hexanos para dar el compuesto del título (6,67 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,40 (18H, s), 1,68 (4H, br s), 2,99 (2H, br d), 3,29 - 3,32 (4H, m), 3,34 (2H, br d), 3,47 (2H, br s), 5,25 (2H, s), 7,16 (1H, br t), 7,27 (1H, br d), 7,42 - 7,50 (2H, m), 7,74 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 542,6.

Intermedio 25e:

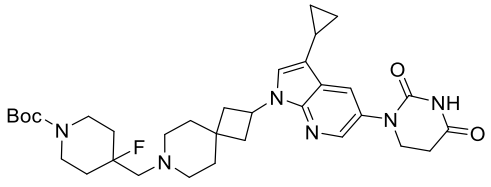
4-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



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) en 3 min. La mezcla se agitó a -5 °C durante 50 min, después se inactivó con 1,0 M de $NaHSO_4$ ac. sat. (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 (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (0,142 g, 91 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-d6): 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 25f:

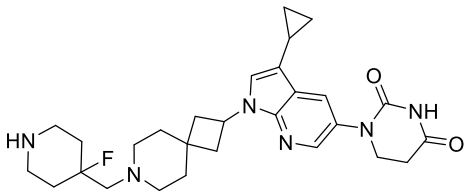
4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió el Intermedio 25e (658 mg, 1,80 mmol) al Intermedio 2c (590 mg, 1,5 mmol), y DIPEA (1,310 ml, 7,50 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 24 h. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 1-10 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (674 mg, 73,8 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,64 - 0,73 (2H, m), 0,82 - 0,92 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,49 - 1,64 (2H, m), 1,64 - 1,72 (4H, m), 1,75 - 1,82 (2H, m), 1,91 - 1,96 (1H, m), 2,16 - 2,24 (2H, m), 2,27 - 2,35 (2H, m), 2,36 - 2,42 (2H, m), 2,42 - 2,49 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,90 - 3,10 (2H, m), 3,72 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 5,24 (1H, quin), 7,56 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 609,6.

Intermedio 25g:

1-[3-ciclopropil-1-[7-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

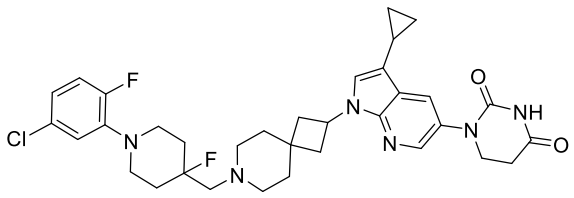


Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 25f (670 mg, 1,1 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 5 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (402 mg, 71,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,64 - 0,71 (2H, m), 0,84 - 0,87 (2H, m), 1,49 - 1,60 (2H, m), 1,63 - 1,72 (6H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 2,26 - 2,33 (2H, m), 2,33 - 2,48 (6H, m), 2,60 - 2,72 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,80 (2H, t), 5,22 (1H, quin), 7,53 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, br s) (amina N-H no observada); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 509,5.

Intermedio 25h:

1-[1-[7-[[1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-

ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

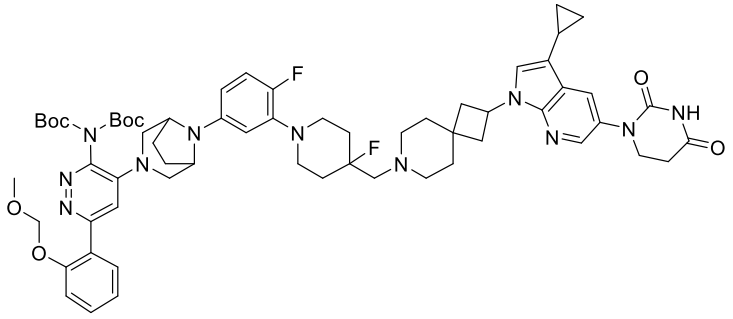


Se cargó un vial con Intermedio 25g (396 mg, 0,78 mmol), 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (190 µl, 1,56 mmol), $Pd(dba)_2$ (90 mg, 0,16 mmol) (*t*Bu)PhCPhos (94 mg, 0,23 mmol), K_2CO_3 (323 mg, 2,34 mmol) y 1,4-dioxano (7,6 ml) La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera N_2. Se añadió una segunda porción de $Pd(dba)_2$ (90 mg, 0,16 mmol) y (*t*Bu)PhCPhos (94 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 6 h adicionales bajo una atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío adsorbiendo el material sobre sílice. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-6 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (341 mg, 68,7 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,67 - 0,72 (2H, m), 0,87 - 0,89 (2H, m), 1,67 - 1,75 (4H, m), 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,94 (3H, ddd), 2,17 - 2,25 (2H, m), 2,29 - 2,37 (2H, m), 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,48 - 2,58 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,94 (2H, br t), 3,17 - 3,25 (2H, m), 3,82 (2H, t), 5,25 (1H, quin), 6,96 - 7,02 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,95

(1H, d), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 637,6.

Intermedio 25i:

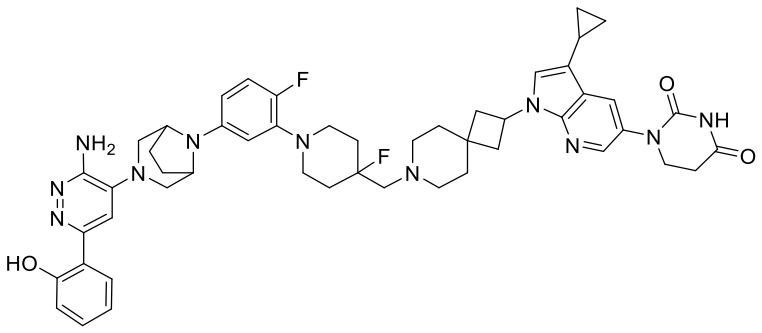
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Un vial se cargó con Intermedio 25d (342 mg, 0,63 mmol), Intermedio 25 h (335 mg, 0,53 mmol), Cs_2CO_3 (514 mg, 1,58 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (88 mg, 0,11 mmol) y 1,4-dioxano (5,3 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a t.a. la reacción se repartió entre DCM (25 ml), H_2O (10 ml) y salmuera (20 ml) se añadieron y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x

25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-6 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (260 mg, 43,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,66 - 0,73 (2H, m), 0,81 - 0,90 (2H, m), 1,40 (18H, s), 1,68 - 1,74 (4H, m), 1,78 - 2,00 (9H, m), 2,18 - 2,25 (2H, m), 2,29 - 2,36 (2H, m), 2,39 - 2,57 (6H, m), 2,77 (2H, t), 2,92 (2H, br t), 3,12 - 3,20 (2H, m), 3,24 - 3,36 (7H, m), 3,82 (2H, t), 4,41 (2H, br s), 5,21 - 5,30 (3H, m), 6,48 (1H, dt), 6,55 (1H, br dd), 6,95 (1H, dd), 7,16 (1H, td), 7,26 (1H, d), 7,46 (1H, td), 7,54 (2H, d), 7,73 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =1142,9.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

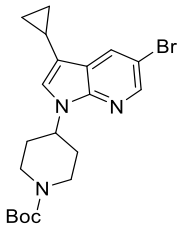


Se cargó un vial con Intermedio 25i (50 mg, 0,04 mmol), DCM (2 ml) y TFA (0,675 ml, 8,75 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 60 min. y después se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante RPC (gradiente: 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH, después 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA). Las fracciones que contenían producto se extrajeron con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml). Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 20 ml) y NH_4Cl sat. Ac. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RPC (0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,0 mg, 28,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,65 - 0,71 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,65 - 1,96 (11H, m), 2,12 (2H, br d), 2,19 (2H, br t), 2,31 (2H, br t), 2,41 (2H, br s), 2,46 - 2,55 (4H, m), 2,75 (2H, t), 2,92 (2H, br t), 3,09 (2H, br d), 3,12 - 3,19 (2H, m), 3,24 (2H, br d), 3,76 - 3,84 (2H, m), 4,36 (2H, br s), 5,23 (1H, quin), 5,92 (2H, s), 6,39 - 6,47 (1H, m), 6,49 - 6,56 (1H, m), 6,81 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 13,43 - 14,83 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 898,7.

Ejemplo 26

Intermedio 26a:

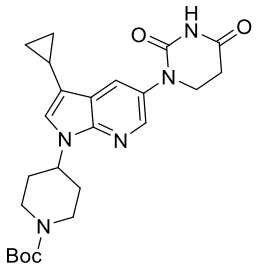
4-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 1g partiendo de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,10 g, 4,64 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-80 % 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 26b:

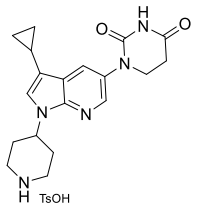
4-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropiridimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 26a (0,700 g, 1,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-70 % 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 26c:

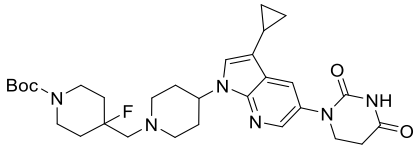
1-[3-ciclopropil-1-(4-piperidil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 26b (5,6 g, 12,35 mmol). Se añadió MTBE (100 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 0,5 h. El precipitado del producto se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (6,00 g, 92 %) como un sólido blanco en forma de una sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 354,3.

Intermedio 26d:

4-[[4-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

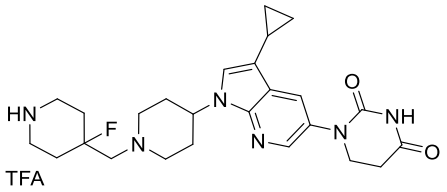


Preparado en un método análogo al Intermedio 25f partiendo del Intermedio 26c (0,400 g, 0,76 mmol) y el Intermedio 25e (0,473 g, 1,29 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio

el compuesto del título (0,189 g, 43,7 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) 0,62 - 0,68 (2H, m), 0,80 - 0,87 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,50 - 1,67 (2H, m), 1,76 - 1,86 (4H, m), 1,86 - 1,94 (1H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,29 - 2,37 (2H, m), 2,57 (2H, d), 2,75 (2H, t), 2,94 - 3,11 (4H, m), 3,67 - 3,76 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,49 - 4,64 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 569,3.

Intermedio 26e:

1-[3-ciclopropil-1-[1-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

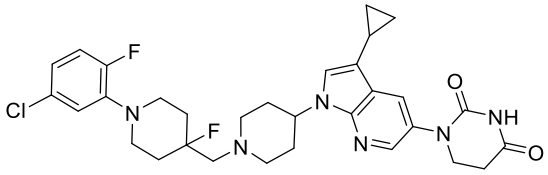


Preparado en un método análogo al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 26d (35 g, 61,6 mmol). El concentrado se vertió en solución de $NaHCO_3$ ac. sat. (1 l), se extrajo con DCM (4 x 1 l) y la capa orgánica se concentró. El sólido crudo se trituró con DCM para dar un sólido que se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar el

compuesto del título (24,5 g, 71,4 %) como un sólido blanco en la forma de la sal de TF 0,75. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 469,3.

Intermedio 26f:

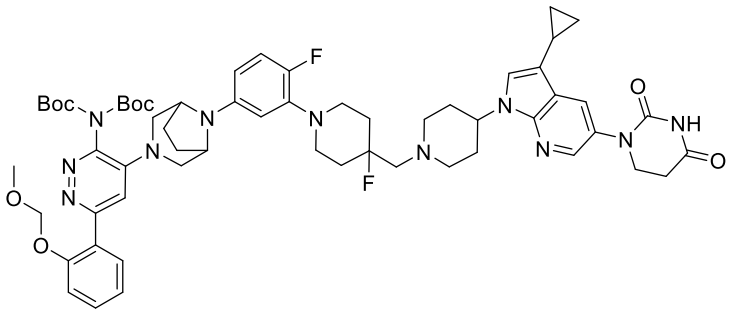
1-[1-[1-[[1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 25 h partiendo del Intermedio 26e (469 mg, 1 mmol) y 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (244 µl, 2 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0–5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (556 mg, 93 %) como un sólido naranja. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,59 - 0,67 (2H, m), 0,81 - 0,97 (2H, m), 1,78 - 2,14 (10H, m), 2,47 (2H, td), 2,92 (2H, t), 3,00 - 3,12 (4H, m), 3,28 (2H, br d), 3,93 (2H, t), 4,68 - 4,81 (1H, m), 6,85 - 6,99 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,23 (1H, d) (N-H no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 597,4.

Intermedio 26g:

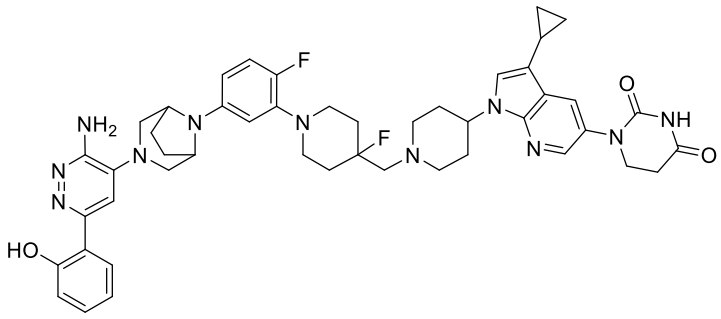
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[4-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 25i partiendo del Intermedio 26e (119 mg, 0,20 mmol) y el Intermedio 26f (108 mg, 0,20 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-3 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (40,0 mg, 18,14 %) como una goma amarilla. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,58 - 0,67 (2H, m), 0,84 - 0,94 (2H, m), 1,46 (18H, s), 1,84 - 2,11 (14H, m), 2,42 - 2,52 (2H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,91 (2H, t), 2,97 - 3,05 (2H, m), 3,10 (2H, br d), 3,23 - 3,30 (2H, m), 3,38 (5H, s), 3,92 (2H, t), 4,22 (2H, br s), 4,74 (1H, br s), 5,17 (2H, s), 6,38 (1H, dt), 6,46 - 6,52 (1H, m), 6,89 - 6,96 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,13 - 7,21 (2H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, s),

7,89 - 7,98 (2H, m), 8,23 (1H, d) (N-H no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 1102,7.

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



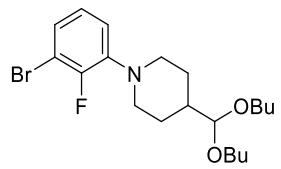
Se cargó un vial con Intermedio 26g (34 mg, 0,03 mmol), DCM (2 ml) y TFA (0,4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h, y después se concentró al vacío. La purificación mediante RPC (gradiente: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (9,80 mg, 37,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR(DMSO-*d6*) δ 0,62 - 0,72 (2H, m), 0,80 - 0,89 (2H, m), 1,75 - 2,03 (9H, m), 2,04 - 2,20 (4H, m), 2,32 - 2,44 (2H, m), 2,58 - 2,69 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,96 (2H, br t), 3,04 - 3,13 (4H, m), 3,16 - 3,23 (2H, m), 3,27 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,38 (2H, br d), 4,54 - 4,68 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,46 (1H, dt), 6,51 - 6,58 (1H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 6,96 (1H,

dd), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,47 (2H, s), 7,91 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, br s), 14,05 - 14,25 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 858,5.

Ejemplo 27

Intermedio 27a:

1-(3-Bromo-2-fluorofenil)-4-(dibutoximetil)piperidina

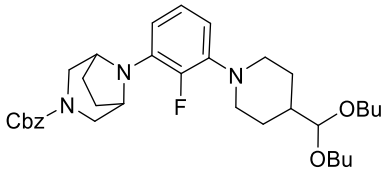


Se cargó un matraz con 4-(dibutoximetil)piperidina (2,57 g, 10,56 mmol), 1,3-dibromo-2-fluorobenceno (5,36 g, 21,12 mmol), BINAP (0,658 g, 1,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,483 g, 0,53 mmol) y KO*t*Bu (1,185 g, 10,56 mmol) en tolueno (52,8 ml). La reacción se desgasificó burbujeando N_2 a través de la solución durante 5 min. La reacción se calentó a 105 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–10 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,400 g, 54,6 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,91 - 0,96 (6H, m), 1,35 - 1,44 (4H, m), 1,52 - 1,60 (6H, m),

1,67 - 1,75 (1H, m), 1,84 (2H, br d), 2,61 - 2,68 (2H, m), 3,39 - 3,47 (4H, m), 3,61 (2H, dt), 4,19 (1H, d), 6,88 - 6,96 (2H, m), 7,08 - 7,14 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 416,2.

Intermedio 27b:

8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

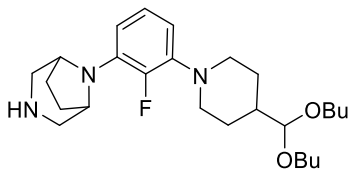


Se cargó un vial con una solución del Intermedio 27a (1,249 g, 3 mmol), 3,8-diazabiciclo de bencilo[3.2.1]octano-3-carboxilato (0,739 g, 3,00 mmol), y SPhos Pd G2 (0,216 g, 0,30 mmol) en THF (6,00 ml) se desgasificó con N_2 y se añadió solución de LiHMDS (9,00 ml, 9,00 mmol 1 M en THF). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc (20 ml) y se inactivó con una solución de NH_4Cl (3 ml). La fase orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,100 g, 63,0 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,90 - 0,95 (6H, m), 1,20 - 1,29 (2H, m), 1,35 -

1,43 (4H, m), 1,43 - 1,51 (2H, m), 1,52 - 1,58 (4H, m), 1,70 - 1,73 (1H, m), 1,73 - 1,78 (2H, m), 1,79 - 1,85 (2H, m), 1,90 - 1,98 (2H, m), 2,60 (2H, br t), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,40 - 3,46 (2H, m), 3,61 (2H, dt), 3,74 - 3,85 (2H, m), 4,02 - 4,11 (2H, m), 4,18 (1H, d), 5,11 (2H, s), 6,49 - 6,56 (2H, m), 6,88 (1H, t), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,33 - 7,36 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 582,6.

Intermedio 27c:

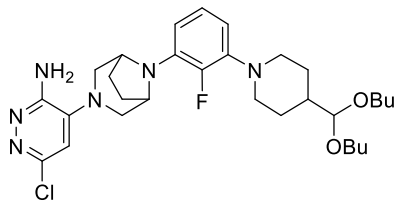
8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3,2.1]octano



Preparado de manera análoga al Intermedio 11e partiendo del Intermedio 27b (1,1 g, 1,89 mmol). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,500 g, 59,1 %) como una goma negra. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 448,5.

Intermedio 27d:

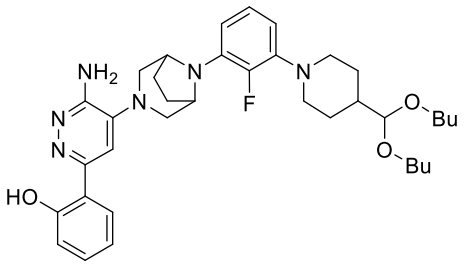
6-cloro-4-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado de manera análoga al Intermedio 3d partiendo del Intermedio 27c (500 mg, 1,12 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (233 mg, 1,12 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (120 mg, 18,68 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,92 - 0,96 (6H, m), 1,38 - 1,44 (4H, m), 1,52 - 1,58 (6H, m), 1,66 - 1,75 (1H, m), 1,79 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 1,99 (2H, m), 2,04 - 2,11 (2H, m), 2,61 (2H, br t), 3,10 (2H, d), 3,27 (2H, dd), 3,36 - 3,46 (4H, m), 3,61 (2H, dt), 4,17 - 4,21 (1H, m), 4,21 - 4,26 (2H, m), 4,68 (2H, s), 6,52 - 6,58 (2H, m), 6,75 (1H, s), 6,89 - 6,93 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M-OBu]^+$ = 501,4.

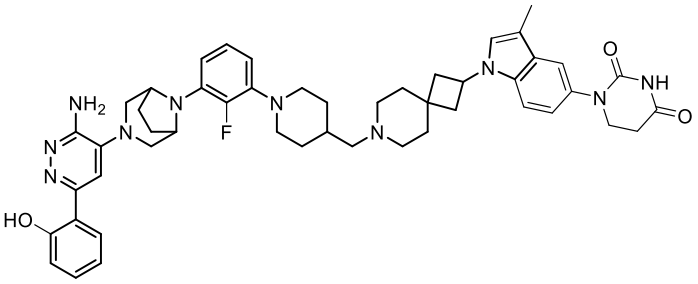
Intermedio 27e:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 27d (120 mg, 0,21 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 10–30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (60 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (6H, t), 1,37 - 1,43 (4H, m), 1,46 - 1,51 (2H, m), 1,53 - 1,59 (4H, m), 1,66 - 1,74 (1H, m), 1,81 - 1,87 (2H, m), 1,99 - 2,05 (2H, m), 2,08 - 2,12 (2H, m), 2,58 - 2,66 (2H, m), 3,22 (2H, d), 3,32 - 3,37 (2H, m), 3,38 - 3,47 (4H, m), 3,62 (2H, dt), 4,19 (1H, d), 4,27 (2H, br s), 4,80 (2H, s), 6,57 (2H, t), 6,88 - 6,95 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,61 - 7,64 (1H, m), 13,71 - 13,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 633,5.

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

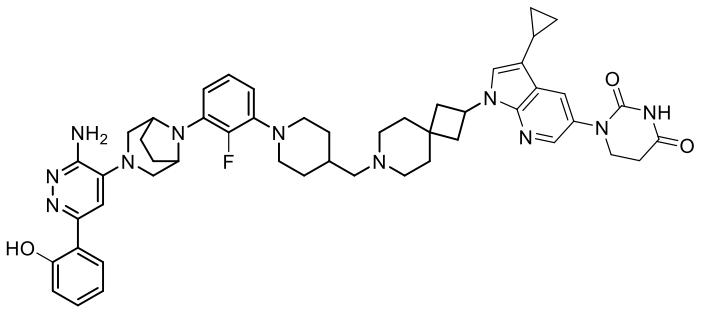


Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 27e (32 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 4b (24 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 20-40 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (15 mg, 35 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,20 - 1,30 (2H, m), 1,58 - 1,67 (3H, m), 1,71 - 1,81 (4H, m), 1,91 (2H, br d), 2,05 - 2,12 (4H, m), 2,12 - 2,16 (2H, m), 2,20 - 2,30 (5H, m), 2,30 - 2,43 (4H, m), 2,57 - 2,65 (2H, m), 2,71 (2H, t), 3,08 - 3,12 (2H, m), 3,36 - 3,46 (4H, m), 3,75 (2H, t), 4,22 (2H, br s), 4,95 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,54 (1H, br t), 6,67 (1H, br t), 6,84 - 6,92 (3H, m), 7,03 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 7,36 - 7,44 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,94 (1H, d), 10,22 (1H, s), 13,96 - 14,47 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 853,5.

Ejemplo 28

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-

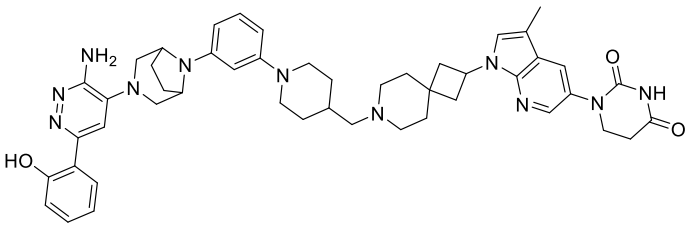
ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 27e (32 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 2b (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 20-40 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (16 mg, 36 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 0,65 - 0,70 (2H, m), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,20 - 1,30 (2H, m), 1,59 - 1,65 (1H, m), 1,65 - 1,74 (4H, m), 1,74 - 1,82 (2H, m), 1,88 - 1,98 (3H, m), 2,05 - 2,19 (5H, m), 2,19 - 2,24 (2H, m), 2,29 - 2,42 (4H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,07 - 3,12 (2H, m), 3,38 - 3,47 (5H, m), 3,80 (2H, t), 4,22 (2H, br s), 5,23 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,50 - 6,58 (1H, m), 6,68 (1H, br s), 6,82 - 6,96 (3H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,53 (2H, d), 7,91 - 7,96 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, br s), 13,94 - 14,37 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 880,6.

Ejemplo 29

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



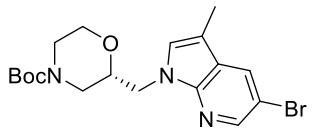
Se cargó un vial con Intermedio 3e (40 mg, 0,07 mmol) e Intermedio 15b (30,4 mg, 0,07 mmol) y ácido fórmico (1 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 30 min. Se añadió tolueno (2 ml) y los disolventes se concentraron al vacío. A la mezcla se le añadió MeOH (1 ml), DCM (0,2 ml) y DIPEA (0,057 ml, 0,33 mmol). Se añadió decaborano (3,98 mg, 0,03 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió acetona (1 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió DMSO (1 ml) y los volátiles se evaporaron al vacío. La purificación mediante RPC (gradiente: 0-80 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (18 mg, 33,1 %) como un sólido blanquecino amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,05 - 1,33 (3H, m), 1,51 - 1,87 (7H, m), 1,87 - 2,02 (2H, m),

2,13 (4H, br d), 2,18 - 2,24 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,35 (4H, br t), 2,62 (2H, br s), 2,76 (2H, t), 3,06 - 3,27 (4H, m), 3,65 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,39 (2H, br s), 5,14 - 5,37 (1H, m), 6,24 - 6,38 (2H, m), 6,43 (1H, brs), 6,82 - 6,90 (2H, m), 7,02 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,85 - 7,94 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,17 (1H, br s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 836,5.

Ejemplo 30

Intermedio 30a:

(2*R*)-2-[(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo

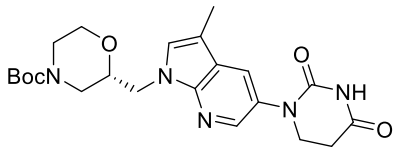


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (0,500 g, 2,37 mmol), (*S*)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,772 g, 3,55 mmol) y 2-(tributil- *l*5-fosfaneilideno)acetonitrilo (0,931 ml, 3,55 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (821 mg, 84 %) como

una espuma blanquecina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 2,27 (3H, s), 2,61 (1H, br s), 2,91 (1H, br s), 3,47 (1H, td), 3,71 - 4,08 (4H, m), 4,16 - 4,42 (2H, m), 7,06 (1H, br d), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 410,1.

Intermedio 30b:

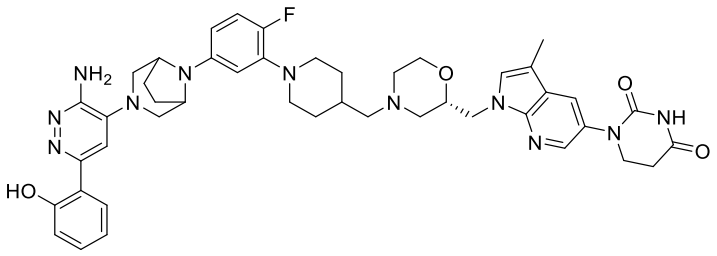
(2*R*)-2-[[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 30a (0,82 g, 1,99 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 21 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación mediante FSC (primera purificación, gradiente: 0 a 15 % de MeOH en DCM, segunda purificación, gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 de EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (0,66 g, 74 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 2,24 (3H, d), 2,53 - 2,68 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,85 (1H,

br s), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,61 - 3,84 (6H, m), 4,27 (2H, br d), 7,33 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 444,4.

1-[1-[[(2*S*)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

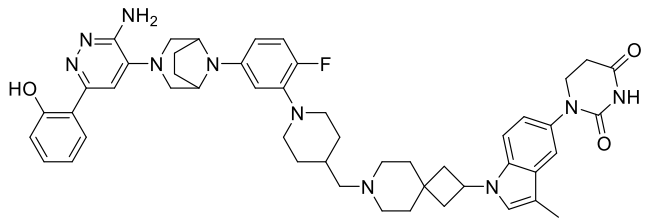


Se añadió ácido fórmico (1 ml) a una mezcla de Intermedio 11g (30 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 30b (29 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min., y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a azeótropo con tolueno (2 ml). Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió $Na(OAc)_3BH$ (20 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. La purificación mediante RPC (gradiente: 0 a 50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,1 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ

1,16 - 1,30 (2H, m), 1,60 (1H, ddd), 1,71 - 1,84 (3H, m), 1,89 - 1,96 (2H, m), 1,96 - 2,02 (1H, m), 2,08 - 2,18 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,56 - 2,64 (3H, m), 2,69 - 2,77 (3H, m), 3,08 (2H, br d), 3,24 (2H, br d), 3,30 - 3,34 (2H, m), 3,38 - 3,43 (1H, m), 3,74 - 3,85 (4H, m), 4,24 (2H, br d), 4,33 (2H, br s), 5,93 (2H, s), 6,41 (1H, dt), 6,45 (1H, dd), 6,82 - 6,88 (2H, m), 6,90 (1H, dd), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,86 - 7,94 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,15 - 14,96 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 830,4.

Ejemplo 31

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



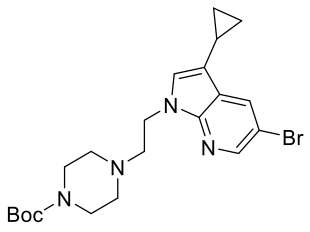
Preparado de manera análoga al Ejemplo 30 partiendo del Intermedio 11g (40 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 4b (40,8 mg, 0,09 mmol). La purificación

mediante RPC (gradiente: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (3,50 mg, 5,53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO *d6*) δ 0,85 (1H, d), 1,24 (4H, s), 1,64 (3H, s), 1,78 (4H, d), 1,95 (2H, s), 2,08 (1H, d), 2,12 (1H, d), 2,16 (3H, d), 2,25 (4H, d), 2,31 (1H, s), 2,41 (3H, d), 2,55 (1H, s), 2,63 (1H, d), 2,73 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,26 (3H, d), 3,77 (2H, t), 4,35 (2H, s), 4,92–5,01 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,4–6,51 (2H, m), 6,82–6,98 (3H, m), 7,01–7,08 (1H, m), 7,19–7,27 (1H, m), 7,37–7,5 (4H, m), 7,88–7,95 (1H, m), 10,26 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,411; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 853,1.

Ejemplo 32

Intermedio 32a:

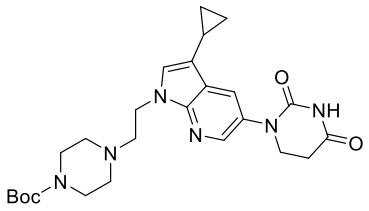
4-[2-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-il)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz con 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,71 mmol), 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (270 mg, 1,14 mmol), Cs_2CO_3 (1111 mg, 3,41 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (460 mg, 60,5 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,57 – 0,67 (2 H, m), 0,88 – 0,97 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,82 – 1,92 (1 H, m), 2,46 (4 H, s), 2,76 (2 H, s), 3,41 (4 H, s), 4,33 (2 H, s), 7,00 (1 H, s), 8,09 (1 H, d), 8,30 (1 H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 449,3.

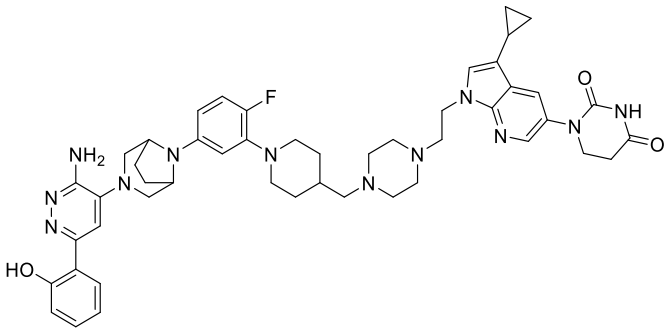
Intermedio 32b:

4-[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropiridimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 32a (450 mg, 1,00 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (277 mg, 56,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,56 – 0,64 (2 H, m), 0,86 – 0,91 (2 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,82 – 1,91 (1 H, m), 2,45 (4 H, s), 2,65 – 2,79 (2 H, m), 2,87 – 2,93 (2 H, m), 3,31 – 3,51 (4 H, m), 3,89 – 3,94 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 7,03 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,89 (1 H, d), 8,21 (1 H, d); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 483,3.

1-[1-[2-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]etil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



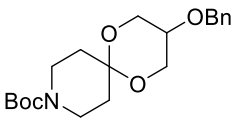
Se añadió TsOH (58,9 ml, 0,31 mmol) al Intermedio 32b (115 mg, 0,24 mmol) en MeCN (2 ml). La mezcla

resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó. Al residuo se añadió el Intermedio 13d (143 mg, 0,29 mmol) y NMP (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h, se enfrió a t.a., después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (303 mg, 1,43 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente: 0-70 % de CH_3CN en agua con NH_4HCO_3 + 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (13,00 mg, 6,84 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,55 – 0,65 (2 H, m), 0,82 – 0,91 (2 H, m), 1,12 – 1,31 (3 H, m), 1,59 (1 H, s), 1,75 (2 H, d), 1,86 – 2,00 (3 H, m), 2,04 – 2,19 (4 H, m), 2,32 (4 H, s), 2,45 (3 H, s), 2,56 – 2,68 (4 H, m), 2,71 – 2,80 (2 H, m), 3,09 (2 H, d), 3,25 (2 H, d), 3,40 (2 H, s), 3,76 – 3,85 (2 H, m), 4,21 – 4,38 (4 H, m), 5,94 (2 H, s), 6,37 – 6,52 (2 H, m), 6,80 – 6,98 (3 H, m), 7,18 – 7,26 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 7,86 – 7,98 (2 H, m), 8,17 (1 H, d), 10,39 (1 H, s), 14,17 (1 H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ: -136,40; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 869,5.

Ejemplo 33

Intermedio 33a:

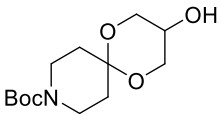
3-beciloxi-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió TsOH (0,19 g, 1,00 mmol) a una mezcla de 2-benciloxipropano-1,3-diol (2,01 g, 11,0 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 10,0 mmol) en DCM (49 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,75 g, 75 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,38 (9H, s), 1,66 - 1,77 (4H, m), 3,28 (4H, br s), 3,42 - 3,49 (1H, m), 3,71 (2H, dd), 3,94 (2H, dd), 4,52 (2H, s), 7,24 - 7,42 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 386,3.

Intermedio 33b:

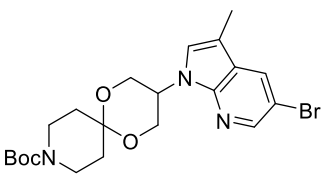
3-hidroxi-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió EtOAc (50 ml) a una mezcla de Intermedio 33a (2,74 g, 7,54 mmol) y Pd/C (0,80 g, 0,75 mmol). La mezcla se roció con H_2 durante 5 min y se agitó bajo una atmósfera de H_2 a t.a. durante 4 h y a 50 °C durante 17 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,30 g, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,39 (9H, s), 1,60 - 1,69 (2H, m), 1,74 - 1,83 (2H, m), 3,26 - 3,33 (4H, m), 3,48 - 3,59 (3H, m), 3,77 - 3,88 (2H, m), 5,00 (1H, br s); *m*/*z* (ES$^+$) [M−*t*Bu+2H]$^+$ = 218,0.

Intermedio 33c:

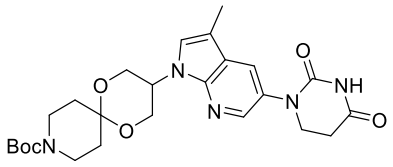
3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a usando 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (1,20 g, 5,66 mmol), Intermedio 33b (1,29 g, 4,72 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfanilideno)acetonitrilo (1,24 ml, 4,72 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (339 mg, 15 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,41 (9H, s), 1,80 - 1,88 (2H, m), 1,93 - 1,99 (2H, m), 2,27 (3H, d), 3,37 (4H, dt), 3,97 - 4,07 (2H, m), 4,34 (2H, dd), 4,80 (1H, quin), 7,74 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,28 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 466,3.

Intermedio 33d:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

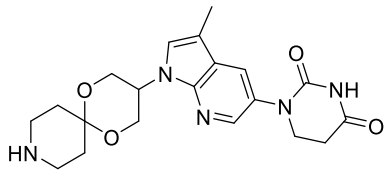


Preparado de manera análoga al Intermedio 6b usando el Intermedio 33c (334 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 23 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM.

Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 0 a 100 % [3:1 de EtOAc/EtOH] en hexanos) dio el compuesto del título (207 g, 57 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,40 (9H, s), 1,82 - 1,90 (2H, m), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,27 (3H, d), 2,75 (2H, t), 3,29 - 3,52 (4H, m), 3,80 (2H, t), 3,98 - 4,08 (2H, m), 4,31 (2H, br dd), 4,83 (1H, quin), 7,70 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 500,2.

Intermedio 33e:

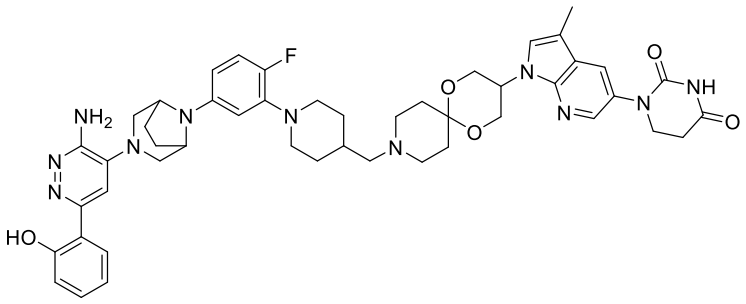
1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (0,62 ml) a una solución del Intermedio 33d (199 mg, 0,40 mmol) en DCM (2,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM-IPA (3:2, 30 ml), se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (3 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (115 mg, 72 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-

*d*6) δ 1,81 (2H, br s), 1,89 (2H, br s), 2,28 (3H, s), 2,66 - 2,78 (6H, m), 3,80 (2H, t), 4,01 (2H, dd), 4,26 - 4,35 (2H, m), 4,82 (1H, quin), 7,73 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,19 (1H, d), 9,92 - 10,86 (1H, m), protón NH no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 400,4.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



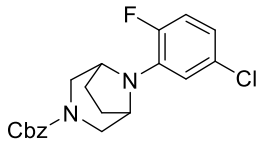
Se añadió DMF (1 ml) a una mezcla de Intermedio 33e (45 mg, 0,11 mmol) e Intermedio 13d (40 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (34 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La purificación mediante RPC (gradiente: 40 a 100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21,5 mg, 30 %) como un sólido blanco amorfo, después de la liofilización. ^1H

NMR (DMSO-*d6*) δ 1,18 - 1,32 (2H, m), 1,56 - 1,67 (1H, m), 1,78 (2H, br d), 1,85 - 2,08 (6H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,19 (2H, br d), 2,27 (3H, s), 2,31 - 2,47 (4H, m), 2,58 - 2,68 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,21 - 3,41 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,00 (2H, dd), 4,25 - 4,41 (4H, m), 4,81 (1H, quin), 5,92 (2H, s), 6,38 - 6,49 (2H, m), 6,81 - 6,97 (3H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,84 - 7,97 (2H, m), 8,18 (1H, d), 9,85 - 10,91 (1H, m), 13,31 - 14,99 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 886,7.

Ejemplo 34

Intermedio 34a:

8-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

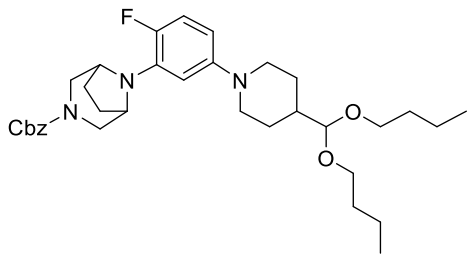


Se añadió 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (1,232 g, 5,00 mmol) a una suspensión de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (1,047 g, 5 mmol), BINAP (0,311 g, 0,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,229 g, 0,25 mmol) y KO*t*Bu (1,683 g, 15,00 mmol) en tolueno

(16 ml). La solución se desgasificó y se purgó con N_2. La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con solución de NH_4Cl. La fase orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 5-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,140 g, 60,8 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,75 - 1,82 (2H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 3,16 - 3,26 (1H, m), 3,28 - 3,36 (1H, m), 3,76 - 3,86 (2H, m), 4,09 - 4,14 (1H, m), 4,14 - 4,19 (1H, m), 5,08 - 5,12 (2H, m), 6,74 - 6,78 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,34 - 7,39 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 375,1.

Intermedio: 34b:

8-[5-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

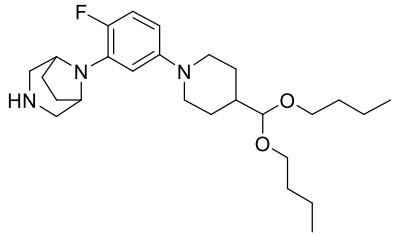


El Intermedio 34a (1,14 g, 3,04 mmol) se añadió a 4-(dibutoximetil)piperidina (0,740 g, 3,04 mmol), RuPhos Pd G3 (0,254 g, 0,30 mmol) y KO*t*Bu (0,444 g, 3,95 mmol) en

tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y calentó a 105 °C bajo N_2 durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente: 5–35 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,910 g, 51,4 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ 0,92 (6H, t), 1,37 - 1,41 (4H, m), 1,51 - 1,58 (6H, m), 1,63 - 1,72 (1H, m), 1,73 - 1,85 (4H, m), 1,92 - 2,01 (2H, m), 2,57 (2H, br t), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,29 - 3,36 (1H, m), 3,39 - 3,45 (2H, m), 3,47 - 3,53 (2H, m), 3,57 - 3,63 (2H, m), 3,73 - 3,84 (2H, m), 4,05 - 4,19 (3H, m), 5,11 (2H, s), 6,32 - 6,43 (2H, m), 6,87 (1H, dd), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,33 - 7,38 (4H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 582,8.

Intermedio: 34c:

8-[5-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano

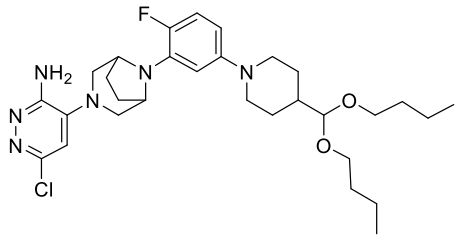


Preparado de manera análoga al Intermedio 20b partiendo del Intermedio 34b (1,2 g, 2,06 mmol). Los

sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,897 g, 97 %) como una goma negra clara. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,87 (6H, t), 1,29 - 1,37 (6H, m), 1,44 - 1,51 (4H, m), 1,59 - 1,65 (1H, m), 1,64 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,88 (4H, m), 2,40 - 2,48 (3H, m), 2,91 (2H, br d), 3,32 - 3,35 (2H, m), 3,35 - 3,41 (2H, m), 3,50 - 3,57 (4H, m), 3,94 (2H, br s), 4,17 (1H, d), 6,23 - 6,29 (1H, m), 6,39 (1H, dd), 6,86 (1H, dd); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 448,6.

Intermedio 34d:

6-cloro-4-[8-[5-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

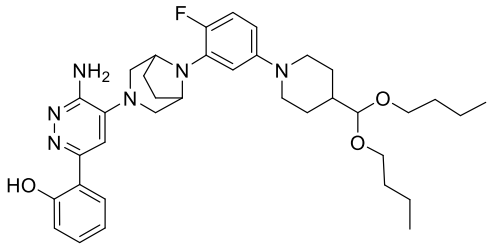


Preparado de manera análoga al Intermedio 3d partiendo del Intermedio 34c (0,922 g, 2,06 mmol). La purificación en FSC (gradiente: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,910 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,90 - 0,93 (6H, m), 1,37 - 1,41 (4H, m), 1,50 - 1,57 (6H, m), 1,67 (1H, dtd), 1,82 (2H, br

d), 1,95 - 1,99 (2H, m), 2,05 - 2,11 (2H, m), 2,53 - 2,60 (2H, m), 3,08 (2H, d), 3,25 (2H, dd), 3,38 - 3,43 (2H, m), 3,51 (2H, br d), 3,58 - 3,62 (2H, m), 4,16 (1H, d), 4,26 (2H, br s), 4,68 (2H, s), 6,32 - 6,46 (2H, m), 6,73 (1H, s), 6,88 (1H, dd).

Intermedio 34e:

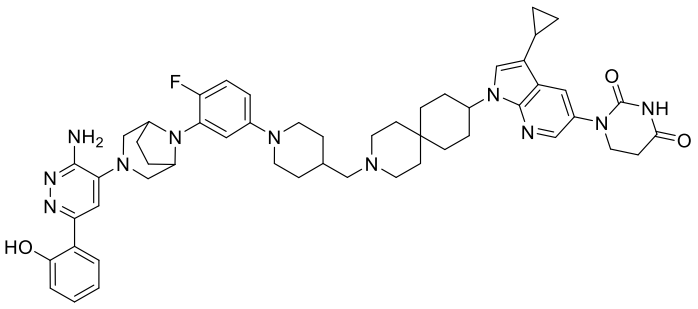
2-[6-amino-5-[8-[5-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado en un método análogo al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 34d (0,87 g, 1,82 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente: 10-30 % de disolvente B en hexano [disolvente B: 10 % de MeOH en EtOAc]) dio el compuesto del título (0,760 g, 79 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,91 - 0,94 (6H, m), 1,36 - 1,40 (4H, m), 1,49 - 1,57 (6H, m), 1,68 - 1,73 (1H, m), 1,81 - 1,85 (2H, m), 2,00 - 2,05 (2H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,57 - 2,62 (2H, m), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,31 - 3,37

(2H, m), 3,40 - 3,45 (2H, m), 3,51 - 3,55 (2H, m), 3,58 - 3,63 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,31 (2H, br s), 4,81 (2H, s), 6,34 - 6,43 (1H, m), 6,47 (1H, dd), 6,88 - 6,95 (2H, m), 6,95 - 7,00 (1H, m), 7,26 (1H, ddd), 7,35 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 13,66 - 13,92 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 633,7.

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



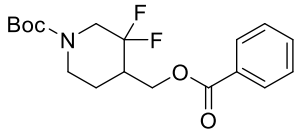
Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 34e (32 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 11b (26 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (21 mg, 46,2 %) como un sólido blanco amorfo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): 0,62 - 0,66 (2H, m), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,13 - 1,35 (6H, m), 1,37 - 1,47 (2H, m), 1,58 - 1,70 (4H, m), 1,74 - 1,85 (6H, m), 1,88 -

2,05 (6H, m), 2,08 - 2,13 (2H, m), 2,20 - 2,36 (2H, m), 2,51 - 2,64 (4H, m), 2,72 - 2,78 (2H, m), 3,07 - 3,13 (2H, m), 3,48 - 3,60 (2H, m), 3,73 - 3,84 (2H, m), 4,30 (2H, br s), 4,52 - 4,66 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,35 (1H, br d), 6,47 - 6,53 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 6,90 - 6,99 (1H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,50 - 7,55 (1H, m), 7,90 - 7,98 (2H, m), 8,13 - 8,17 (1H, m), 10,35 (1H, s), 14,02 - 14,32 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 908,6.

Ejemplo 35

Intermedio 35a:

4-(benzoiloximetil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

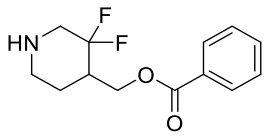


Una mezcla de 3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,508 g, 6 mmol), DMAP (0,073 g, 0,60 mmol), DCM (25 ml) y DIPEA (3,14 ml, 18,00 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de benzoílo (1,381 ml, 12,00 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se agitó t.a.

durante 2,5 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), lavó con salmuera (100 ml), secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,013 g, 94 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,69 (1H, qd), 1,96 (1H, br d), 2,35 - 2,47 (1H, m), 2,73 - 2,93 (1H, m), 2,95 - 3,17 (1H, m), 4,16 - 4,45 (3H, m), 4,67 (1H, dd), 7,47 (2H, t), 7,59 (1H, t), 8,06 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M-t\text{Bu}+2H]^+$ = 300,1.

Intermedio 35b:

Benzoato de (3,3-difluoro-4-piperidil)metilo

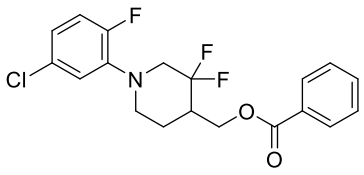


Se cargó un vial con Intermedio 35a (2,013 g, 5,66 mmol), DCM (20 ml) y TFA (4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h y después se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 5 g) eluyendo con 2N NH_3en MeOH dio el compuesto del título (1,285 g, 89 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,46 (1H, qd), 1,78

- 1,90 (1H, m), 2,37 - 2,49 (2H, m), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,69 - 2,81 (1H, m), 2,91 (1H, br dd), 3,05 (1H, td), 4,28 (1H, dd), 4,52 (1H, dd), 7,54 (2H, t), 7,67 (1H, t), 7,98 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 256,3.

Intermedio 35c:

Benzoato de [1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-4-piperidil]metilo

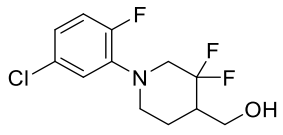


Un vial se cargó con Intermedio 35b (1,2847 g, 5,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,230 g, 0,25 mmol), (*t*Bu)PhCphos (0,204 g, 0,50 mmol), Cs_2CO_3 (4,92 g, 15,10 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (0,613 ml, 5,03 mmol) bajo N_2. La reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® eluyendo con DCM y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (0–20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,675 g, 87 %) como un líquido viscoso amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,75 (1H, qd), 1,99 - 2,06 (1H, m), 2,52 - 2,64 (1H, m), 2,89 - 2,98 (1H, m), 3,16 - 3,26 (1H, m), 3,47 (1H, br d), 3,65 (1H,

td), 4,37 (1H, dd), 4,59 (1H, dd), 7,00 - 7,09 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,55 (2H, t), 7,66 - 7,70 (1H, m), 8,00 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 384,1.

Intermedio 35d:

[1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-4-piperidil]metanol

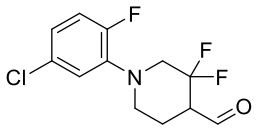


Se cargó un vial con Intermedio 35c (1,6751 g, 4,36 mmol), hidróxido de litio (1,045 g, 43,65 mmol), MeOH (15 ml) y agua (5 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 45 min. La reacción se concentró parcialmente al vacío para eliminar el exceso de MeOH. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El compuesto del título (1,165 g, 95 %) se obtuvo como un aceite amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,52 - 1,62 (1H, m), 2,00 - 2,14 (2H, m), 2,87 (1H, br t), 3,07 - 3,17 (1H, m), 3,36 - 3,45 (2H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,81 (1H, dt), 4,72

(1H, t), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,19 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =280,2.

Intermedio 35e:

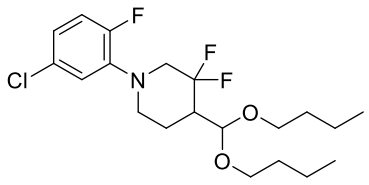
1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidin-4-carbaldehído



Se añadió periodinano Dess-Martin (1943 mg, 4,58 mmol) a una solución agitada del Intermedio 35d (1165 mg, 4,17 mmol) en DCM (25 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y se inactivó con tiosulfato sódico (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (853 mg, 73,7 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,85 - 2,04 (2H, m), 2,89 - 3,00 (1H, m), 3,21 - 3,31 (1H, m), 3,32 - 3,44 (2H, m), 3,59 - 3,67 (1H, m), 7,05 (1H, ddd), 7,13 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 9,87 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 278,0.

Intermedio 35f:

1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(dibutoximetil)-3,3-difluoro-piperidina

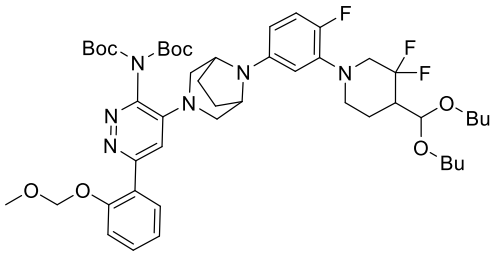


Una mezcla de Intermedio 35e (853 mg, 3,07 mmol) y TsOH (58,4 mg, 0,31 mmol) en *n*-butanol (10 ml) se calentó a 50 °C durante 17 h y después se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0-10 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (985 mg, 79 %) como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, td), 1,31 - 1,41 (4H, m), 1,44 - 1,56 (4H, m), 1,60 - 1,74 (1H, m), 1,83 - 1,91 (1H, m), 2,27 - 2,39 (1H, m), 2,81 - 2,90 (1H, m), 3,06 - 3,16 (1H, m), 3,40 - 3,50 (3H, m), 3,52 - 3,63 (3H, m), 4,66 (1H, d), 7,01 - 7,04 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,19 (1H, dd).; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 408,4.

Intermedio 35g:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-3,3-difluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-

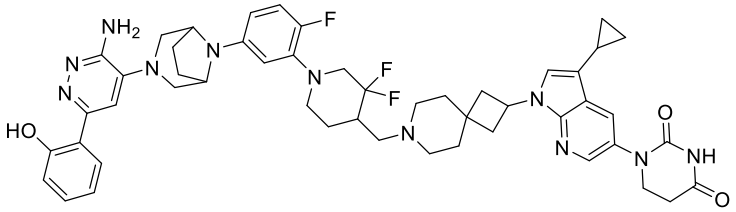
diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 35f (938 mg, 2,30 mmol), Intermedio 25d (1245 mg, 2,3 mmol), Cs_2CO_3 (2248 mg, 6,90 mmol), RuPhos Pd G3 (192 mg, 0,23 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) bajo una atmósfera de N_2. La reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió una segunda porción de RuPhos Pd G3 (192 mg, 0,23 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite®, eluyendo con DCM y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (516 mg, 24,59 %) como una película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,89 (6H, td), 1,31 - 1,41 (22H, m), 1,46 - 1,55 (4H, m), 1,63 - 1,76 (1H, m), 1,78 - 1,90 (3H, m), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,21 - 2,35 (1H, m), 2,76 (1H, br t), 2,97 - 3,10 (1H, m), 3,22 - 3,28 (5H, m), 3,29 - 3,31 (2H, m), 3,36 - 3,53 (4H, m), 3,59 (2H, ddt), 4,41 (2H, br s), 4,66 (1H, d), 5,22 (2H, s), 6,47 - 6,55 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,12 - 7,19 (1H,

m), 7,25 (1H, d), 7,43 - 7,49 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,72 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 913,6.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



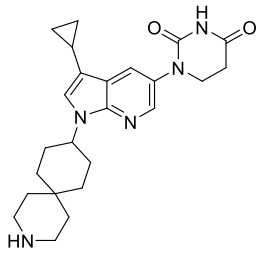
Se añadió el Intermedio 35 g (0,377 g, 0,41 mmol) a una solución agitada de ácido sulfúrico (4,13 ml, 8,26 mmol, 2 M ac.) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El aldehído crudo se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió a un vial que contenía el Intermedio 2c (0,171 g, 0,43 mmol) y $Na(OAc)_3BH$ (0,175 g, 0,83 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 20 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación mediante RPC (gradiente: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (0,030 g, 7,83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,67 - 0,74 (2H, m), 0,83 - 0,91 (2H, m), 1,54 (1H, q), 1,64 - 1,80 (4H, m), 1,88 - 1,99 (3H, m), 2,00 - 2,07 (1H, m), 2,09 - 2,48 (12H, m), 2,73 - 2,86 (3H, m), 3,02 - 3,18 (3H, m), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,33 - 3,37 (1H, m), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,82 (2H, t), 4,39 (2H, br s), 5,25 (1H, quin), 5,95 (2H, s), 6,47 - 6,52 (2H, m), 6,85 - 6,90 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,90 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 916,5

Ejemplo 36

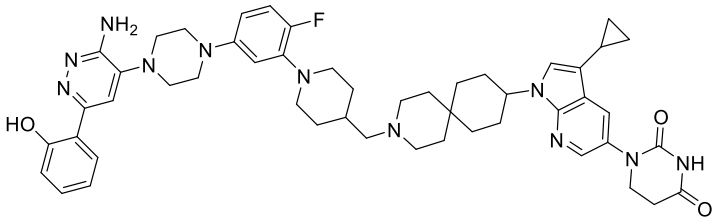
Intermedio 36a:

1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió ácido sulfúrico (4,22 ml, 8,43 mmol, 2 M ac.) al Intermedio 11b (220 mg, 0,42 mmol) en THF (4,2 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla bruta se enfrió a 0 °C, se inactivó con $NaHCO_3$ sat. La mezcla cruda se extrajo con 20 % de IPA/DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (178 mg, 100 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 422,5.

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



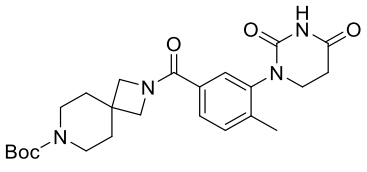
Se añadió ácido fórmico (1 ml) al Intermedio 20d (40 mg, 0,07 mmol). La reacción se calculó a 40 °C durante 30 min. La reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno (3 ml), después se concentró

y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml), después se añadió el Intermedio 36a (27,8 mg, 0,07 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (27,9 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante RPC (0-50 % MeCN en agua con 0,1 % de FA) para dar el compuesto del título (15,00 mg, 25,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,11-0,88 (1H, m), 0,37 - 0,50 (1H, m), 0,67 (2H, br s), 0,86 (5H, br s), 1,15 - 1,23 (4H, m), 1,39 (2H, br s), 1,60 -1,85 (9H, m), 1,90 - 2,03 (3H, m), 2,15 - 2,24 (2H, m), 2,29 - 2,40 (4H, m), 2,61 - 2,82 (4H, m), 3,25 (5H, br s), 3,82 (2H, br s), 4,51 - 4,71 (1H, m), 6,33 (2H,br s), 6,49 - 6,69 (2H, m), 6,85 - 7,04 (3H, m), 7,25 (1H, br d), 7,46 - 7,63 (2H, m), 7,94 (2H, br s), 8,16 (1H, br s), 10,37 (1H, br s), 14,06 - 14,35 (1H, m); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): 133,77; *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 882,7.

Ejemplo 37

Intermedio 37a:

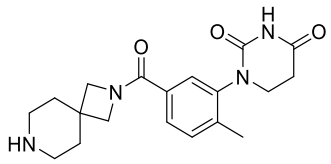
2-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-metil-benzoil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió HATU (536 mg, 1,41 mmol) a una solución agitada de ácido 3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-metil-benzoico (500 mg, 2,01 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento de patente notificado WO2022/206924 A1) y DIPEA (1,055 ml, 6,04 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadió 2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (684 mg, 3,02 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM:IPA (5:1, 50 ml), y se lavó secuencialmente con 0,3 % de NH_4OH (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (760 mg, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,39 (9H, s), 1,57–1,62 (2H, m), 1,65 (4H, t), 2,23 (3H, s), 2,63–2,74 (1H, m), 2,75–2,84 (1H, m), 3,21 (1H, d), 3,47–3,59 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,79–3,87 (1H, m), 4,05 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,51–7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 457,30.

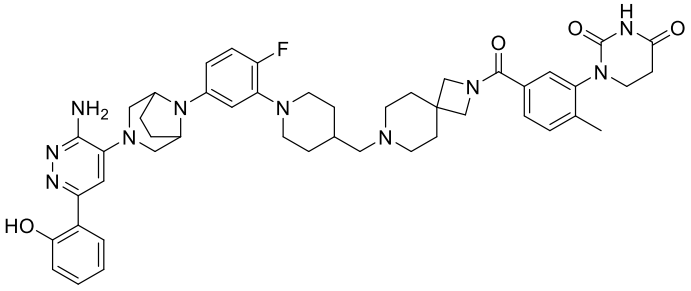
Intermedio 37b:

1-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-2-metil-fenil]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se cargó un vial con Intermedio 37a (300 mg, 0,66 mmol), TsOH (187 mg, 0,99 mmol) y MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo secado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 74,3 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 357,1.

1-[5-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil]-2-metil-fenil]hexahidropirimidina-2,4-diona



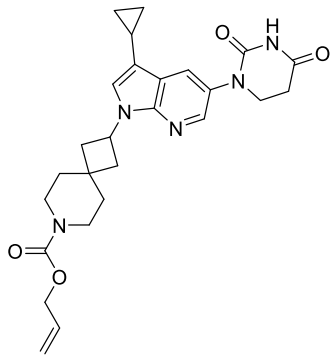
Se añadió ácido fórmico (2 ml) al Intermedio 11g (100 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se añadió el Intermedio 37b (65,0 mg, 0,18 mmol) en DCE (2 ml) y NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a t.a. y se añadió $Na(OAc)_3BH$ (193 mg, 0,91 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-40 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,00 mg, 6,93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6)* δ 1,13–1,27 (4H, m), 1,57–1,65 (1H, m), 1,69–1,78 (6H, m), 1,91–1,97 (2H, m), 2,1–2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (2H, s), 2,59–2,66 (2H, m), 2,67–2,74 (1H, m), 2,76–2,83 (1H, m), 3,09 (2H, d), 3,24–3,27 (3H, m), 3,49–3,54 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,79–3,88 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,34 (2H, d), 5,95 (2H, s), 6,4–6,49 (2H, m), 6,83–6,95 (3H, m), 7,2–7,25 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,46

(1H, s), 7,51–7,56 (2H, m), 7,89–7,92 (1H, m), 8,21 (1H, s), 10,39 (1H, s). protón OH no observado; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -136,42; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 843,6.

Ejemplo 38

Intermedio 38a:

2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de alilo

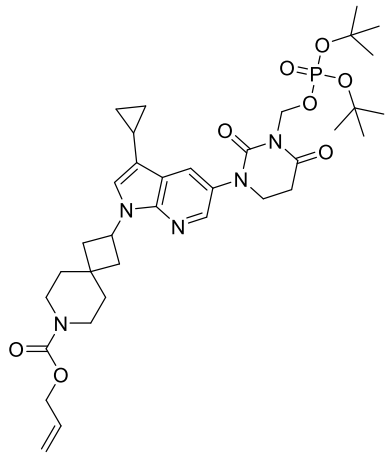


Se añadió cloroformiato de alilo (0,469 ml, 4,40 mmol) a una solución agitada de Intermedio 2c (0,787 g, 2 mmol) y NEt_3 (0,697 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución de NH_4Cl ac. sat., y solución de Na_2CO_3. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró. El residuo se trituró entonces

con éter (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,875 g, 92 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,69 (2H, s), 0,84 - 0,88 (2H, m), 1,66 (4H, dt), 1,85 - 1,99 (1H, m), 2,22 - 2,30 (2H, m), 2,34 - 2,41 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,30 - 3,34 (2H, m), 3,40 - 3,46 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,52 (2H, d), 5,18 (1H, dd), 5,23 - 5,30 (2H, m), 5,83 - 6,01 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 478,2.

Intermedio 38b:

2-[3-ciclopropil-5-[3-(di*terc*-butoxifosforiloximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de alilo

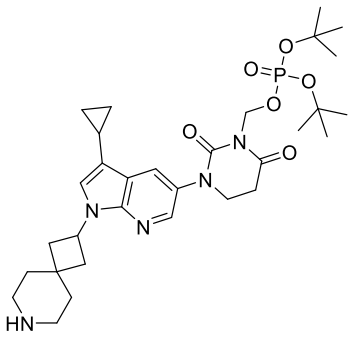


Se añadió LiHMDS (1,7 ml, 1,7 mmol) a una solución agitada de Intermedio 38a (0,67 g, 1,40 mmol) y yoduro de sodio (0,210 g, 1,40 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C.

Después se añadió (clorometil)fosfato de di-*terc*-butilo (0,726 g, 2,81 mmol) en una porción, y la reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (40 ml) y solución de NH_4Cl ac. sat. (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente: 10-50 % de EtOAc en hexano y 0-10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,540 g, 55,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,65 - 0,70 (2H, m), 0,83 - 0,89 (2H, m), 1,40 - 1,43 (20H, m), 1,62 - 1,71 (4H, m), 1,89 - 1,96 (1H, m), 2,22 - 2,30 (2H, m), 2,35 - 2,42 (2H, m), 2,97 (2H, s), 3,37 - 3,47 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,52 (2H, d), 5,16 - 5,21 (1H, m), 5,23 - 5,32 (2H, m), 5,49 (2H, br d), 5,87 - 6,03 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,18 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[2M+2H]^+$ = 1400.

Intermedio 38c:

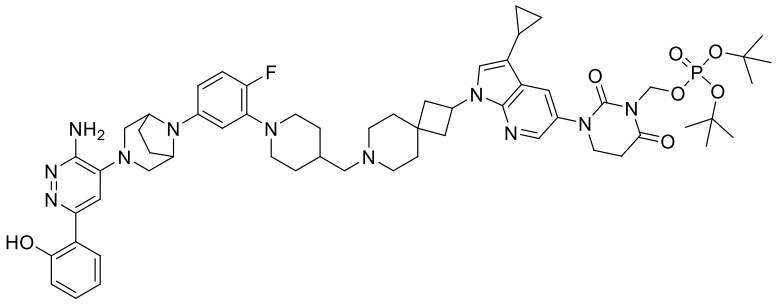
di*terc*-butil fosfato de [3-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]metilo



Una mezcla de Intermedio 38b (540 mg, 0,77 mmol), 1,3-dimetilhexahidropirimidina-2,4,6-triona (120 mg, 0,77 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (44,6 mg, 0,04 mmol) en DCM (7,7 ml) se agitó bajo N_2 durante 20 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (475 mg, 100 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 616,6.

Intermedio 38d:

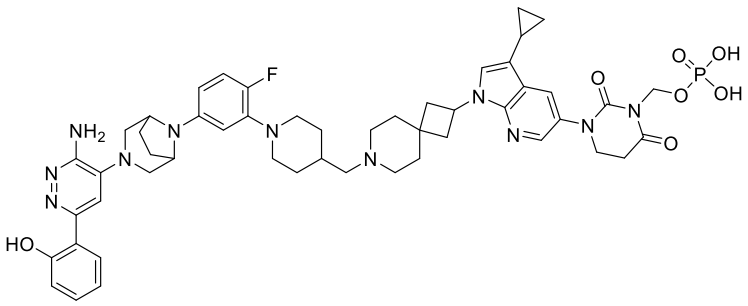
fosfato de di*terc*-butilo de [3-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]metilo



Una mezcla de Intermedio 11g (443 mg, 0,7 mmol) y TsOH (146 mg, 0,77 mmol) en acetona (6 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 80 °C en un microondas durante 30 min. El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y solución de $NaHCO_3$ sat. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró. Al residuo se añadió el Intermedio 38c (600 mg, 0,77 mmol) y DMF (5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 20 min y después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (445 mg, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con Solución $NaHCO_3$, y solución de 10 % de cloruro de litio. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20-50 % de EtOAc en hexanos después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (270 mg, 35,0 %) como una espuma incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,68 (2H, dd), 0,83 - 0,88 (2H, m), 1,36 - 1,43 (18H, m), 1,57 - 1,65 (1H, m), 1,65 - 1,73 (4H, m), 1,73 - 1,80 (2H, m), 1,86 - 1,97 (3H, m), 2,06 - 2,15 (4H, m), 2,17 - 2,29 (4H, m), 2,29 - 2,37 (4H, m), 2,59 - 2,67 (2H, m), 2,97

(2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,19 - 3,27 (4H, m), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,82 (2H, t), 4,33 (2H, br s), 5,21 - 5,29 (1H, m), 5,49 (2H, d), 5,92 (2H, s), 6,38 - 6,51 (2H, m), 6,81 - 6,95 (3H, m), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,87 - 7,92 (1H, m), 7,94 - 7,97 (1H, m), 8,17 (1H, d), protón OH no observado; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1103.

dihidrogenofosfato de [3-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]metilo



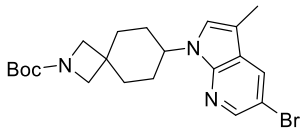
Al Intermedio 38d (230 mg, 0,21 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (0,8 ml, 10,43 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-50 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (151 mg, 73,1 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,66 (2H, br d), 0,80 -

0,90 (2H, m), 1,22 - 1,35 (2H, m), 1,79 - 1,85 (4H, m), 1,85 - 2,00 (4H, m), 2,01 - 2,14 (2H, m), 2,14 - 2,21 (2H, m), 2,25 - 2,37 (2H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,86 - 2,93 (2H, m), 3,07 - 3,11 (2H, m), 3,17 - 3,28 (10H, m), 3,76 - 3,82 (2H, m), 4,30 - 4,38 (2H, m), 5,10 - 5,24 (1H, m), 5,41 (2H, br d), 5,91 (2H, s), 6,38 - 6,50 (2H, m), 6,82 - 6,96 (3H, m), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,88 (1H, d), 7,92 - 7,99 (1H, m), 8,16 (1H, d), protones OH y NH_2 no observados; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 990,7

Ejemplo 39

Intermedio 39a:

7-(5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo

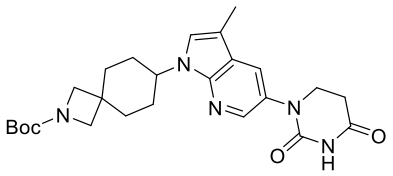


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,700 g, 3,31 mmol) y 7-hidroxi-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,14 mmol) y 2-(tributil-

*l*5-fosfanoilideno)acetonitrilo (1,303 ml, 4,97 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 - 20 % de EtOAc en hexanos) y RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,2 % de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título (0,514 g, 35,7 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 1,47 (9H, s), 1,71 - 1,81 (4H, m), 1,99 - 2,13 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,76 (2H, s), 4,64 - 4,73 (1H, m), 7,10 (1H, s), 8,00 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+2H]^+$ = 436,3.

Intermedio 39b:

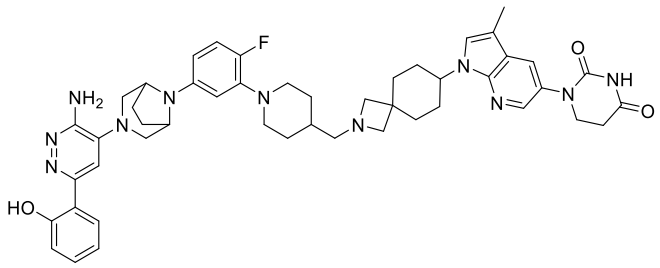
7-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Un vial se cargó con *t*BuBrettPhos Pd G3 (0,049 g, 0,06 mmol), di-terc-butilo(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (0,028 g, 0,06 mmol), hexahidropirimidin-2,4-diona (0,131 g, 1,15 mmol), Intermedio 39a (0,25 g, 0,58 mmol) y K_3PO_4 (0,305 g, 1,44 mmol). Los sólidos se evacuaron y se rellenaron con N_2

y se añadió 1,4-dioxano (2,88 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,149 g, 55,4 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ 1,47 (9H, s), 1,72 - 1,84 (4H, m), 2,01 - 2,14 (4H, m), 2,33 (3H, d), 2,89 (2H, t), 3,64 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,91 (2H, t), 4,67 - 4,79 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,78 (1H, d), 8,21 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 468,5.

1-[1-[2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió una solución de ácido sulfúrico (0,5 ml, 1,01 mmol, 2,0 M ac.) a una solución Intermedio 11g en THF (0,5 ml) y se calentó a 40 °C durante 1 h y se enfrió a t.a. En un recipiente de reacción separado, se

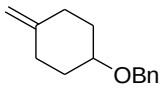
añadió una solución de ácido sulfúrico (0,5 ml, 1,01 mmol, 2 M ac.) a una suspensión del Intermedio 39b (28,4 mg, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) a t.a. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Los contenidos de reacción de ambas desprotecciones se combinaron, neutralizados por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. mientras se agitaban a 0 °C, y se diluyeron con DCM (20 ml) y se extrajeron con DCM/IPA (4:1) (2x) La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCM (1 ml) y se agitaron a t.a. durante 2 minutos. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (12,86 mg, 0,06 mmol) mientras la mezcla se agitaba a 0 °C durante 5 min y t.a. 1h, se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat.; se diluyó con agua y DCM; y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA (4:1) (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de MeOH en DCM) y la liofilización dio el compuesto del título (30,3 mg, 70,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,22 - 1,35 (2H, m), 1,46 (1H, br s), 1,57 - 1,70 (2H, m), 1,73 - 1,87 (6H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,09 - 2,18 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,48 (2H, br s), 2,62 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,05 (2H, br s), 3,11 (2H, br d), 3,20 (2H, br s), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,35 (2H, br s), 3,81 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 4,54 - 4,65 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,40 - 6,52 (2H,

m), 6,82 - 6,97 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,87 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,17 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) -136,46; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 854,7.

Ejemplo 40

Intermedio 40a:

(4-metilenociclohexoxi)metilbenceno

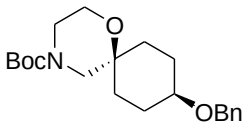


KO*t*Bu (10,99 g, 97,91 mmol) se añadió lentamente a yoduro de metiltrifenilfosfonio (39,6 g, 97,91 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Después se añadió gota a gota 4-(benciloxi)ciclohexan-1-ona (10 g, 48,96 mmol) en THF (100 ml) y se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 2 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_3HCO_3) para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 81 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,42 – 1,57 (2H, m), 1,78 – 1,92 (2H, m), 1,94 – 2,09 (2H, m), 2,21 – 2,35 (2H,

m), 3,49 – 3,59 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,60 – 4,66 (2H, m), 7,20 – 7,40 (5H, m).

Intermedio 40b:

(6*s*,9*s*)-9-beciloxi-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de *terc*-butilo

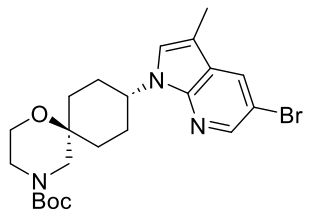


Se añadió NIS (5,56 g, 24,72 mmol) al Intermedio 40a (5 g, 24,72 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (3,98 g, 24,72 mmol) en MeCN (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo y se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Se añadió NaH (9,89 g, 247,16 mmol) al producto bruto en DMF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl ac. saturado (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución 0 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,600 g, 40,8 %) como una goma amarilla. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,20 – 1,32 (2H, m), 1,45 (9H,

s), 1,62 – 1,72 (2H, m), 1,76 – 1,84 (2H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 3,21 (2H, s), 3,35 – 3,46 (3H, m), 3,65 (2H, s), 4,55 (2H, s), 7,23 – 7,29 (1H, m), 7,30 – 7,39 (4H, m); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+H]^+$ = 306.

Intermedio 40c:

(6*r*,9*r*)-9-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de *terc*-butilo

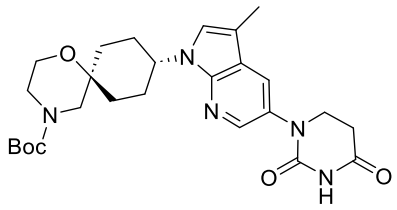


Se añadió DDQ (628 mg, 2,77 mmol) a una solución del Intermedio 40b (500 mg, 1,38 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 ac. sat. (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Se añadió (tributilfosforanilideno)acetonitrilo (401 mg, 1,66 mmol) al producto crudo y 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (350 mg, 1,66 mmol) en tolueno (10 ml) bajo

nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h, después se enfrío a t.a. y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (250 mg, 38,9 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (9H, s), 1,44 – 1,51 (2H, m), 1,79 – 2,01 (6H, m), 2,23 (3H, s), 3,47 – 3,63 (7H, m), 7,32 – 7,62 (1H, m), 8,16 (1H, d), 8,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 464.

Intermedio 40d:

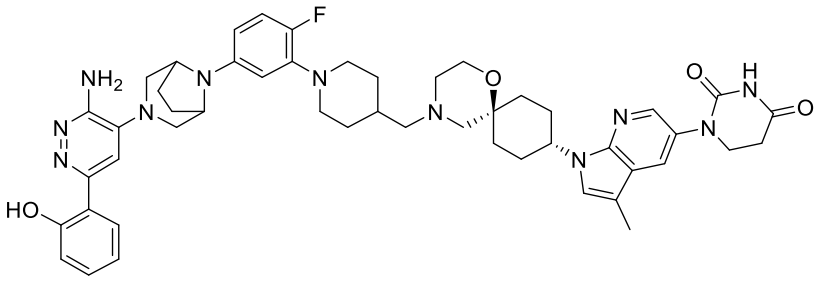
(6*r*-9*r*)-9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió GPhos Pd G6 TES (40,8 mg, 0,04 mmol) al Intermedio 40c (200 mg, 0,43 mmol), dihidrouracilo (197 mg, 1,72 mmol), EPhos (23,03 mg, 0,04 mmol) y Cs_2CO_3 (421 mg, 1,29 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl ac. sat. (20 ml),

se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FCS (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (94 mg, 43,9 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,46 – 1,59 (4H, m), 1,86 (2H, d), 1,98 (2H, d), 2,24 (3H, s), 2,73 – 2,78 (2H, m), 3,49 – 3,67 (6H, m), 3,77 – 3,83 (2H, m), 4,63 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, s), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 498.

1-[1-[(6*r*,9*r*)-4-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



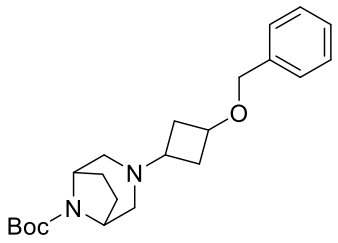
Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (30,6 mg, 0,16 mmol) al Intermedio 40d (80 mg, 0,16 mmol) en MeCN (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante

16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. Se añadió ácido fórmico (3 ml) al Intermedio 11g (142 mg, 0,23 mmol) y se agitó a 40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó. Después se inactivó con Na_2CO_3 ac. sat. (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. Ambos productos crudos se disolvieron en DCE (1,00 ml) y NMP (1,00 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 h. Después se añadió triacetoxihidroborato sódico (136 mg, 0,64 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante RPC (gradiente de elución: 0–77 % de ACN en agua con 10 mM de NH_4HCO_3 + 0,05 % de NH_3H_2O) para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg, 22,86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 – 1,33 (2H, m), 1,42 – 1,52 (2H, m), 1,74 – 1,86 (5H, m), 1,89 – 1,98 (4H, m), 2,07 – 2,13 (2H, m), 2,14 – 2,28 (8H, m), 2,30 – 2,39 (3H, m), 2,54 (1H, s), 2,63 – 2,69 (2H, m), 2,71 – 2,76 (2H, m), 3,08 (2H, d), 3,24 (2H, d), 3,36 – 3,38 (1H, m), 3,61 – 3,69 (2H, m), 3,75 – 3,82 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,61 – 4,70 (1H, m), 5,93 (2H, s), 6,38 – 6,43 (1H, m), 6,44 – 6,49 (1H, m), 6,81 – 6,95 (3H, m), 7,18 – 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,87 – 7,91 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,17 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,33; *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 884,5.

Ejemplo 41

Intermedio 41a:

3-(3-benciloxiciclobutil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

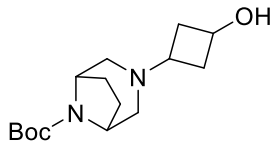


Se añadió 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (6 g, 34,05 mmol) a 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (7,95 g, 37,45 mmol) en DCE (50 ml) y NMP (50 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (28,9 g, 136,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (75 ml x 2) y salmuera sat. (75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El sólido crudo se trituró con hexano, los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (8,00 g, 63,1 %) como un

sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (9H, s), 1,60 – 1,67 (2H, m), 1,69 – 1,76 (3H, m), 1,87 – 1,94 (2H, m), 2,16 – 2,20 (1H, m), 2,24 – 2,36 (3H, m), 2,55 (1H, d), 2,70 (1H, s), 3,67 – 3,77 (1H, m), 4,03 (2H, s), 4,35 (2H, s), 7,25 – 7,38 (5H, m); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 373,3.

Intermedio 41b:

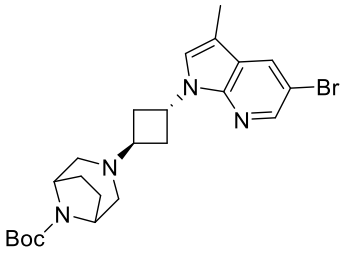
3-(3-hidroxiciclobutil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió hidróxido de paladio sobre polvo de carbono (1,508 g, 2,15 mmol) al Intermedio 41a (8 g, 21,48 mmol) en MeOH (300 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (6,00 g, 99 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (9H, s), 1,64 – 1,71 (2H, m), 1,75 – 1,83 (4H, m), 1,96 – 2,05 (2H, m), 2,20 – 2,27 (1H, m), 2,36 (1H, t), 2,39 – 2,46 (2H, m), 2,55 – 2,58 (2H, m), 3,94 – 4,01 (1H, m), 4,13 (2H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 283,1.

Intermedio 41c:

3-[(1*r*,3*r*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

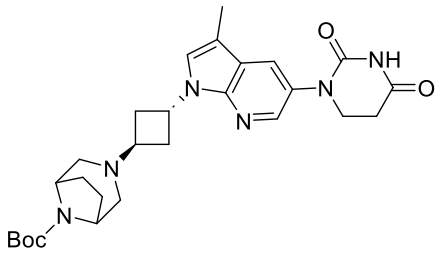


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a a partir del Intermedio 41b (5 g, 17,71 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis (menor) y trans (2,5 g). Para eliminar el isómero menor, el material se purifica adicionalmente mediante SFC (Columna: CHIRALPAK ID, 3x25 cm, 5 µm. Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: (1:1) IPA/(ACN con 0,1 % 2M de NH_3 en MeOH); tasa de flujo: 100 ml/min; Gradiente: isocrático 45 % de B). Las fracciones que contenían el isómero trans puro se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (2,0 g, 35,6 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,54 – 1,63 (2H, m), 1,73– 1,78 (2H, m), 1,82– 1,86 (2H, m), 1,95

(1H, d), 2,26 (3H, d), 2,39 – 2,47 (3H, m), 2,79 (2H, d), 2,99 – 3,06 (1H, m), 4,06– 4,10 (2H, m), 5,21 – 5,29 (1H, m), 7,67 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 475,3.

Intermedio 41d:

3-[(1*r*,3*r*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

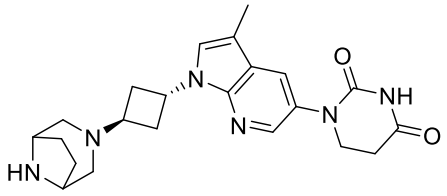


Preparado de manera análoga al Intermedio 4b a partir del Intermedio 41c (0,500 g, 46,7 %). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo seguido de 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,500 g, 46,7 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, s), 1,75 – 1,78 (1H, m), 1,84 – 1,87 (2H, m), 1,93 – 2,00 (2H, m), 2,28 (3H, d), 2,43 – 2,49 (4H, m), 2,72 – 2,82 (4H, m), 3,00 – 3,08 (1H, m), 3,16 – 3,23 (1H, m), 3,81 (2H, t),

4,09 (2H, s), 5,22 – 5,34 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 509,6.

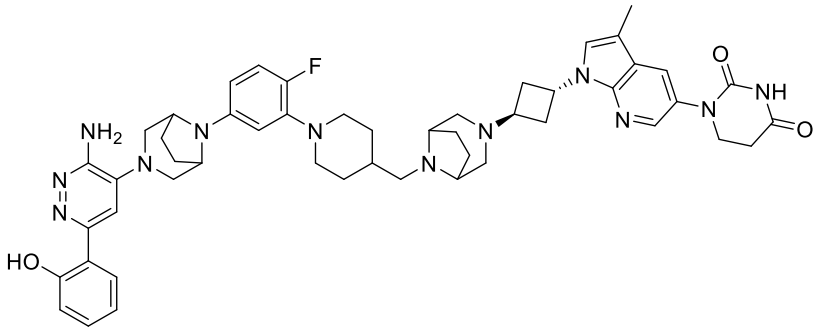
Intermedio 41e:

1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio1i a partir del Intermedio 41d (500 mg, 0,98 mmol). El producto crudo se purificó mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 74,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,54 – 1,66 (2H, m), 1,71 – 1,82 (2H, m), 1,91 (2H, d), 2,27 (3H, s), 2,35 – 2,47 (4H, m), 2,67 – 2,79 (4H, m), 2,95 – 3,04 (1H, m), 3,80 (2H, t), 5,21 – 5,31 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,21 – 10,56 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 409,2.

1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)206iridina206e-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]206iridina-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



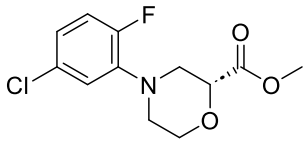
Se añadió ácido fórmico al Intermedio 11g (81 mg, 0,15 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió el Intermedio 41e (60 mg, 0,15 mmol) en DCE (3,00 ml) y NMP (3,00 ml) después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml x 2) y salmuera sat. (10 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-70 % CH_3CN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3+0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (20,0 mg, 15,21 %) como un sólido blanco. ^1H NMR

(DMSO-*d6*): δ 1,19 – 1,23 (1H, m, 1,25 – 1,31 (1H, m), 1,50 (1H, s), 1,74 (2H, d), 1,75 – 1,80 (2H, m), 1,81 – 1,86 (2H, m), 1,92 – 1,98 (2H, m), 2,04 (2H, d), 2,13 (2H, t), 2,21 (2H, d), 2,25 – 2,29 (3H, m), 2,38 – 2,48 (4H, m), 2,60 – 2,68 (2H, m), 2,70 (2H, d), 2,76 (2H, t), 3,05 (1H, d), 3,08 – 3,15 (4H, m), 3,26 (2H, d), 3,36 –3,39(2H, m), 3,81 (2H, t), 4,31 –4,36 (2H, m), 5,23 – 5,32 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,39 – 6,55 (2H, m), 6,83 – 6,99 (3H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,62 – 7,65 (1H, m), 7,87 – 7,94 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,18 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,379; *m/z* (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 895,7.

Ejemplo 42

Intermedio 42a:

(2*R*)-4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)morfolina-2-carboxilato de metilo

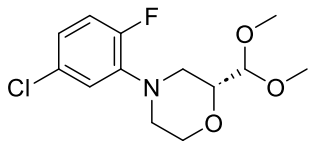


Se añadió (R)-morfolin-2-carboxilato de metilo, HCl (0,954 g, 5,25 mmol) a la mezcla de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (1 g, 4,77 mmol), RuPhos Pd G3 (0,399 g,

0,48 mmol), RuPhos (0,223 g, 0,48 mmol) y Cs_2CO_3 (6,22 g, 19,10 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 vertió en agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,700 g, 65,4 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,91 – 2,99 (1H, m), 3,06 – 3,15 (2H, m), 3,32 – 3,38 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,70 – 3,76 (1H, m), 3,96 – 4,05 (1H, m), 4,37 – 4,45 (1H, m), 7,01 – 7,09 (2H, m), 7,15 – 7,24 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 274.

Intermedio 42b:

(2*R*)-4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(dimetoximetil)morfolina

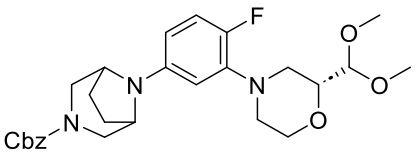


Se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (9,32 ml, 9,32 mmol, 1 M en DCM) al Intermedio 42a (1,7 g, 6,21 mmol) en DCM (40 ml) a -60 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla de

reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto crudo se disolvió en MeOH (40,0 ml) y después se añadieron ortoformiato de trimetilo (1,977 g, 18,63 mmol) y *p*-$TsOH \cdot H_2O$ (0,118 g, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 h y se inactivó con agua, (5 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 60 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,380 g, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,58 – 2,67 (1H, m), 2,76 – 2,86 (1H, m), 3,12 – 3,19 (1H, m), 3,24 – 3,30 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,60 – 3,70 (2H, m), 3,88 – 3,95 (1H, m), 4,31 (1H, d), 6,99 – 7,05 (2H, m), 7,15 – 7,23 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 290.

Intermedio 42c:

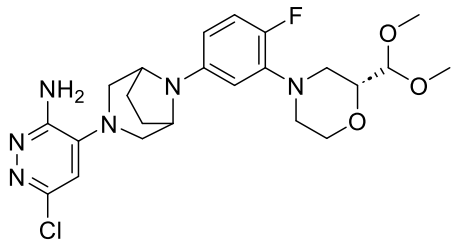
8-[3-[(2*R*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



A un vial se añadió RuPhos Pd G3 (188 mg, 0,22 mmol), RuPhos (105 mg, 0,22 mmol), Intermedio 42b (650 mg, 2,24 mmol), 3,8-diazabiciclo de bencilo[3,2.1]octano-3-carboxilato, HCl (698 mg, 2,47 mmol) y Cs_2CO_3 (2924 mg, 8,97 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se vertió en agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo y 0 a 6 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (2,0 g, 89 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,60 – 1,68 (2H, m), 1,80 – 1,95 (2H, m), 2,53 – 2,62 (1H, m), 2,75 – 2,85 (1H, m), 3,05 – 3,16 (2H, m), 3,19 – 3,28 (2H, m), 3,31 (6H, s), 3,32 – 3,33 (2H, m), 3,54 – 3,69 (4H, m), 3,87 – 3,95 (1H, m), 4,23 (2H, d), 5,07 (1H, d), 6,39 – 6,42 (1H, m), 6,42 – 6,45 (1H, m), 6,90 – 6,99 (1H, m), 7,28 – 7,40 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 500.

Intermedio 42d:

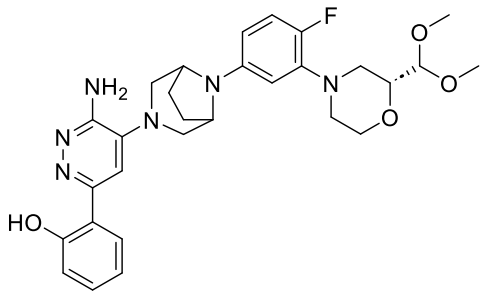
6-cloro-4-[8-[3-[(2*R*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Se añadió Pd/C (0,160 g, 0,15 mmol) al Intermedio 42c (1,5 g, 3,00 mmol) en MeOH (30 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo. Al producto crudo se le añadió DIPEA (1,573 ml, 9,01 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,688 g, 3,30 mmol) y DMSO (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,880 g, 59,5 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,08 (2H, d), 2,57 – 2,63 (1H, m), 2,76 – 2,85 (1H, m), 2,90 – 2,99 (2H, m), 3,08 – 3,20 (3H, m), 3,26 (1H, d), 3,31 – 3,32 (6H, m), 3,60 – 3,68 (2H, m), 3,91 (1H, d), 4,26 – 4,36 (3H, m), 5,81 (2H, s), 6,40 – 6,48 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,91 – 6,99 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 493.

Intermedio 42e:

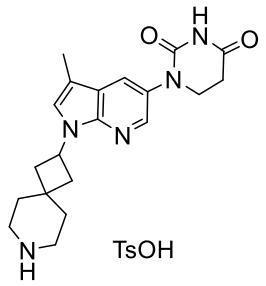
2-[6-amino-5-[8-[3-[(2*R*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h a partir del Intermedio 42d (860 mg, 1,74 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (600 mg, 62,5 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,90 – 1,97 (2H, m), 2,13 (2H, d), 2,58 – 2,61 (1H, m), 2,78 – 2,85 (1H, m), 3,05 – 3,15 (3H, m), 3,22 – 3,29 (3H, m), 3,32 (6H, s), 3,60 – 3,68 (2H, m), 3,88 – 3,95 (1H, m), 4,31 (1H, d), 4,34 – 4,38 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,43 – 6,52 (2H, m), 6,83 – 6,89 (2H, m), 6,93 – 6,99 (1H, m), 7,19 – 7,26 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,87 – 7,92 (1H, m), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 551.

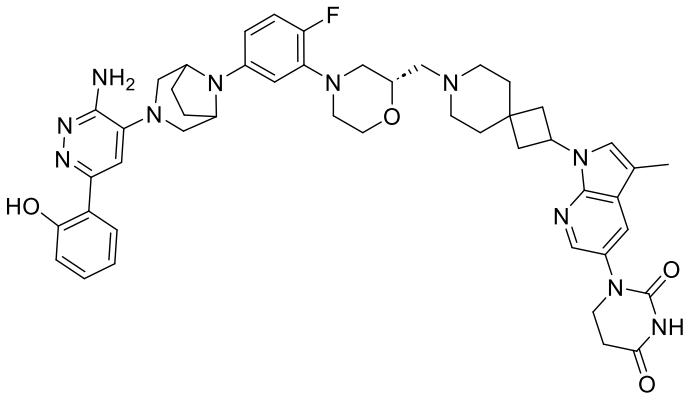
Intermedio 42f:

1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió *p*-TsOH·H2O (177 mg, 1,03 mmol) al Intermedio 15b (400 mg, 0,86 mmol) en MeCN (10 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter, se secaron al vacío para dar el compuesto del título (450 mg, 84 %) como un sólido blanco en forma de la sal de TsOH. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 368,2.

1-[1-[7-[[(2S)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



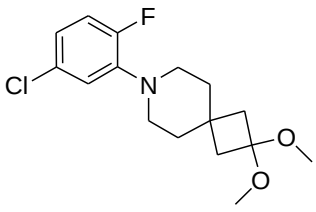
Se añadió *p*-TsOH·H_2O (62,2 mg, 0,33 mmol) al Intermedio 42e (60 mg, 0,11 mmol) en acetona (1 ml) y agua (0,111 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. (5 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al producto crudo se añadió el Intermedio 42f (22,01 mg, 0,05 mmol) en DCE (0,5 ml) y NMP (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69,3 mg, 0,33 mmol) a la mezcla y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-70 % de CH_3CN en H_2O con 10 mM de NH_4HCO_3+0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (7,70 mg, 7,70 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 – 1,24 (1H, m), 1,61 – 1,74 (4H, m), 1,94 (2H, d), 2,13 (2H, d), 2,16 – 2,22 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,30 – 2,40 (6H, m), 2,43 – 2,48 (2H, m),

2,73 – 2,77 (2H, m), 2,78 – 2,82 (1H, m), 3,06 – 3,13 (2H, m), 3,17 (1H, d), 3,21 – 3,29 (3H, m), 3,62 – 3,69 (1H, m), 3,71 – 3,77 (1H, m), 3,77 – 3,82 (2H, m), 3,88 (1H, d), 4,36 (2H, s), 5,19 – 5,29 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,43 – 6,50 (2H, m), 6,83 – 6,90 (2H, m), 6,92 – 7,00 (1H, m), 7,17 – 7,26 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,85 – 7,93 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,16 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,80; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 856.

Ejemplo 43

Intermedio 43a:

7-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonano

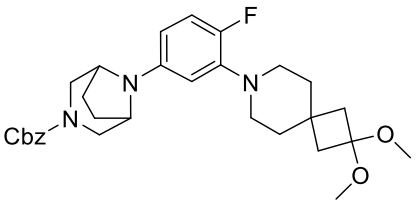


Se añadió 2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 20,89 mmol) a HCl en MeOH (30 ml, 120,00 mmol) bajo aire. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se ajustó a un pH=8 con 7

M de NH_3 en MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml 5:1 MeOH/DCM. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo (3,6 g, 19,43 mmol) se añadió a 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (4,07 g, 19,43 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,778 g, 1,94 mmol), BINAP (1,210 g, 1,94 mmol) y NaO*t*Bu (5,60 g, 58,29 mmol) en tolueno (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,480 g, 7,87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,63–1,70 (4H, m), 1,91 (4H, s), 2,90–2,96 (4H, m), 3,05 (6H, s), 6,93–7,03 (2H, m), 7,1–7,19 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 314,2.

Intermedio 43b:

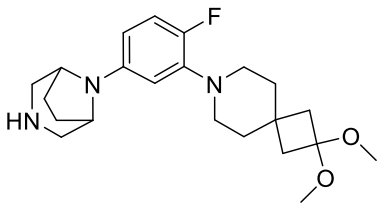
8-[3-(2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 42c a partir del Intermedio 43a (380 mg, 1,21 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 90 % de MeOH en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (560 mg, 88 %) como un sólido de color oscuro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,62–1,67 (6H, m), 1,90 (4H, s), 2,85–2,91 (5H, m), 3,04 (6H, s), 3,09–3,26 (3H, m), 3,56–3,62 (2H, m), 4,19–4,26 (2H, m), 5,02–5,13 (2H, m), 6,35–6,4 (1H, m), 6,41–6,45 (1H, m), 6,86–6,95 (1H, m), 7,30–7,40 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,3.

Intermedio 43c:

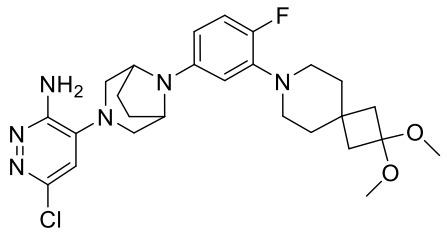
7-[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluoro-fenil]-2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonano



El Intermedio 43b (370 mg, 0,71 mmol) se añadió a Pd/C (75 mg, 0,07 mmol) en DCM (25 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h. La reacción se filtró a través de Celite®, el filtrado se recolectó, y se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 94 %) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,62–1,69 (4H, m), 1,88–1,93 (4H, m), 1,98–2,11 (4H, m), 2,92 (6H, s), 2,98–3,09 (8H, m), 6,37–6,47 (2H, m), 6,92–7,00 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 390,4.

Intermedio 43d:

6-cloro-4-[8-[3-(2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

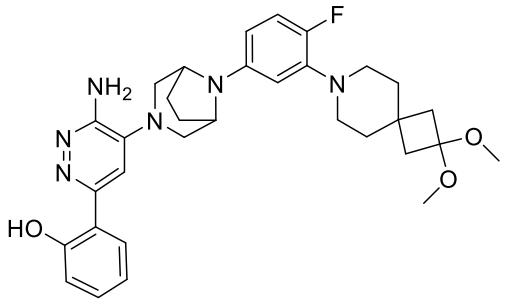


Una mezcla de Intermedio 43c (250 mg, 0,64 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (134 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (0,336 ml, 1,93 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a

100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera saturada (3 x 75 ml), agua (3 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución 0 a 70 % de MeCN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (180 mg, 54,2 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,62–1,68 (4H, m), 1,87–1,93 (6H, m), 2,05–2,11 (2H, m), 2,87–2,91 (4H, m), 2,94 (2H, d), 3,04 (6H, s), 3,14–3,18 (2H, m), 4,29–4,32 (2H, m), 5,82 (2H, s), 6,38–6,42 (1H, m), 6,43–6,46 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,90–6,93 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 517,1.

Intermedio 43e:

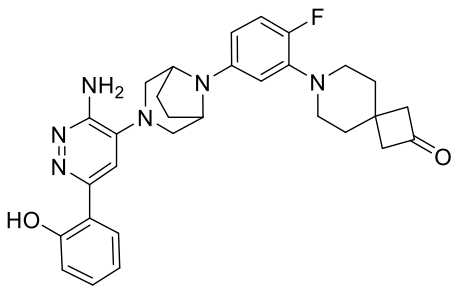
2-[6-amino-5-[8-[3-(2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



El Intermedio 43d (160 mg, 0,31 mmol) se añadió a ácido (2-hidroxifenil) borónico (85 mg, 0,62 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (25,3 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (302 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,0 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (160 mg, 90 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,63–1,68 (4H, m), 1,89–1,97 (6H, m), 2,11–2,15 (2H, m), 2,88–2,92 (4H, m), 3,04 (6H, s), 3,07–3,11 (2H, m), 3,23–3,28 (2H, m), 4,33–4,37 (2H, m), 5,96 (2H, s), 6,41–6,5 (2H, m), 6,84–6,95 (3H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,9–7,93 (1H, m), 14,19 (1H, s); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 575,2.

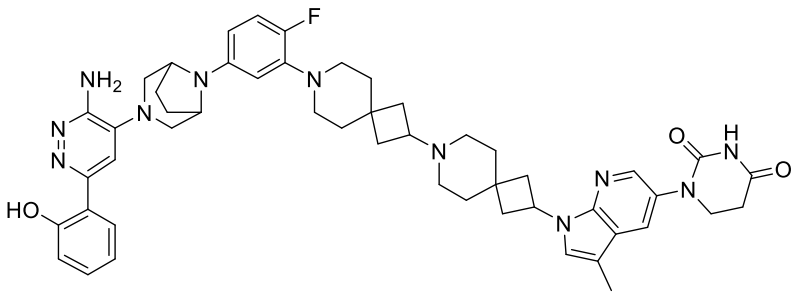
Intermedio 43f:

7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ona



Se añadió ácido fórmico (5 ml) al Intermedio 43e (120 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 86 %) como sólido marrón. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22–1,26 (2H, m), 1,78 –1,85 (4H, m), 1,92–1,98 (2H, m), 2,07–2,13 (2H, m), 2,84 (4H, s), 2,95–3,01 (4H, m), 3,14–3,23 (2H, m), 4,34 –4,38 (2H, m), 6,13 (2H, d), 6,43–6,48 (1H, m), 6,49–6,52 (1H, m), 6,87–6,98 (3H, m), 7,28 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,80 (1H, s); *m/z* (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 529,6.

1-[1-[7-[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

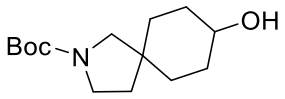


El Intermedio 43f (90 mg, 0,17 mmol) se añadió al Intermedio 42f (75 mg, 0,20 mmol) en DCE (3 ml) y NMP (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (289 mg, 1,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó DCM (50 ml) se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de ACN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,89 mg, 11,94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,51–1,62 (4H, m), 1,63–1,77 (6H, m), 1,91–2,01 (4H, m), 2,10 – 2,14 (3H,mt), 2,18 – 2,24 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,31 – 2,37 (2H, m), 2,57–2,65 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,87 (2H, t), 2,92–2,97 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,25 (2H, d), 3,29 – 3,32 (1H, m), 3,34 – 3,37 (1H, s), 3,80 (2H, t), 4,33 – 4,36 (2H, m), 5,21–5,3 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,39–6,5 (2H, m), 6,84–6,95 (3H, m), 7,2–7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,86–7,93 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -136,44; *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 880,7.

Ejemplo 44

Intermedio 44a:

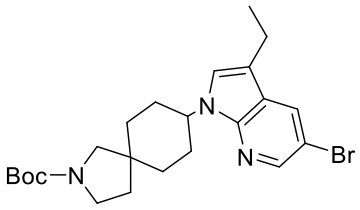
8-hidroxi-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió borohidruro de sodio (0,164 g, 4,34 mmol) en porciones a 8-oxo-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,95 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título (0,850 g, 84 %) como un aceite como una mezcla de isómeros cis y trans. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 - 1,34 (5H, m), 1,36 - 1,42 (17H, m), 1,48 - 1,72 (11H, m), 2,97 - 2,99 (1H, m), 3,00 - 3,06 (2H, m), 3,26 (3H, br d), 3,41 - 3,51 (1H, m), 4,44 - 4,52 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 241,1.

Intermedio 44b:

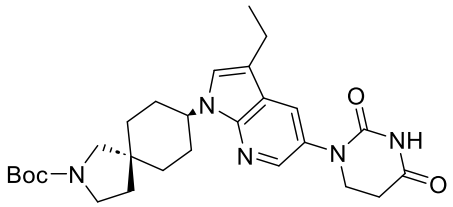
8-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 44a (1021 mg, 4,00 mmol), 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (900 mg, 4,00 mmol) y 2-(tributil-l5-fosfanoilideno)acetonitrilo (1,572 ml, 6,00 mmol). Se añadió tolueno (14 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título (500 mg, 27,0 %) como un sólido naranja como una mezcla de isómeros cis y trans. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,25 (4H, t), 1,39 - 1,47 (10H, m), 1,56 (3H, br d), 1,64 - 1,73 (4H, m), 1,75 - 1,87 (3H, m), 1,87 - 1,98 (3H, m), 2,69 (2H, br d), 3,25 - 3,32 (4H, m), 4,54 - 4,72 (1H, m), 7,59 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 462, 464,1.

Intermedio 44c:

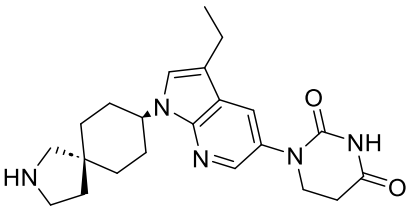
(5*r*,8*r*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 44b (500 mg, 1,08 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (200 mg, 37,3 %) como un sólido marrón. Los isómeros se separaron por SFC (Chiralcel OJ 21 x 250 mm, 5 µm, CO_2 con 15 % (metanol con 0,2 % de NH_4OH), 85 ml/ min, 120 bar, 40 °C) dio el compuesto del título (65 mg, 40,6 %) como un sólido blanco que eluyó primero de la columna. Estereoquímica relativa asignada por ROESY NMR. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 (3H, br t), 1,48 - 1,55 (9H, m), 1,65 (1H, br s), 1,67 (1H, br d), 1,71 - 1,92 (6H, m), 2,02 (2H, br d), 2,70 - 2,80 (2H, m),2,92 (2H, t), 3,32 (1H, s), 3,38 - 3,50 (3H, m), 3,92 (2H, t), 4,73 - 4,91 (1H, m), 7,08 - 7,20 (1H, m), 7,54 (1H, br s), 7,80 (1H, br s), 8,23 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 496,4

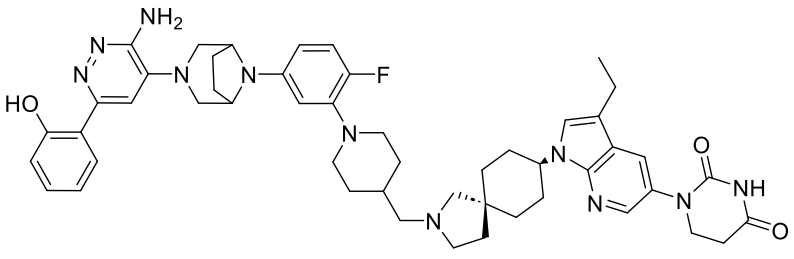
Intermedio 44d:

1-[1-((5*r*,8*r*)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (0,187 ml, 2,42 mmol) a una solución agitada del Intermedio 44c (60 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (42,0 mg, 88 %) como una goma naranja. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 396,3.

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

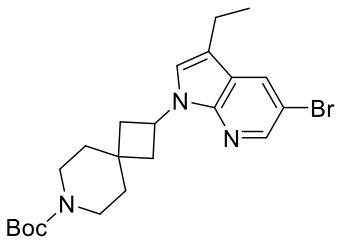


Se añadieron DCM (1,0 ml) e *i*-PrOH (0,2 ml) al Intermedio 44d (27,5 mg, 0,07 mmol) y al Intermedio 13d (35 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 10 min, después $Na(OAc)_3BH$ (29,5 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se eliminó 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 (33,0 mg, 53,7 %) como un sólido blanco amorfo, después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,38 - 1,46 (2H, m), 1,59 - 1,74 (2H, m), 1,80 - 2,00 (14H, m), 2,08 (2H, br d), 2,67 - 2,80 (6H, m), 3,04 - 3,09 (1H, m), 3,19 - 3,31 (5H, m), 3,41 - 3,44 (1H, m), 3,45 - 3,51 (2H, m), 3,66 - 3,73 (1H, m), 3,81 (3H, br t), 4,38 (2H, br s), 4,64 - 4,74 (1H, m), 6,47 - 6,53 (2H, m), 6,57 (1H, br s), 6,91 - 7,01 (3H, m), 7,34 (1H, br t), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,67 (1H, br d), 7,93 (1H, d), 8,18 (1H, d), 9,89 - 9,97 (1H, m), 10,37 - 10,40 (1H, m); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): -73,66 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 868,6.

Ejemplo 45

Intermedio 45a:

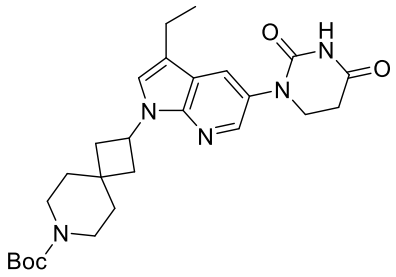
2-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 1b partiendo de 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (500 mg, 2,22 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (804 mg, 3,33 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título (900 mg, 90 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,26 (3H, t), 1,40 (9H, s), 1,63 (4H, dt), 2,21 - 2,30 (2H, m), 2,35 - 2,43 (2H, m), 2,70 (2H, q), 3,21 - 3,27 (2H, m), 3,33 (2H, s), 5,26 (1H, t), 7,66 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 448,4 450,2.

Intermedio 45b:

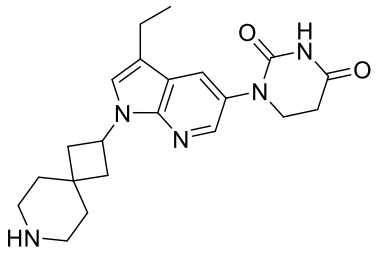
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 45a (900 mg, 2,01 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (410 mg, 42,4 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,60 - 1,71 (4H, m), 2,21 - 2,30 (2H, m), 2,34 - 2,45 (2H, m), 2,66 - 2,83 (4H, m), 3,26 - 3,29 (1H, m), 3,30 - 3,41 (3H, m), 3,81 (2H, t), 5,17 - 5,42 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 481,9.

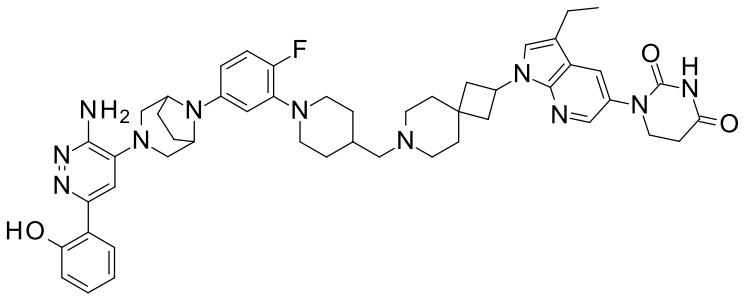
Intermedio 45c:

1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 44e partiendo del Intermedio 45b (200 mg, 0,42 mmol) para dar el compuesto del título (120 mg, 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,62 (4H, dt), 2,17 - 2,26 (2H, m), 2,33 - 2,42 (2H, m), 2,58 - 2,65 (2H, m), 2,68 - 2,80 (6H, m), 3,81 (2H, t), 5,26 (1H, br t), 7,60 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,24 - 10,69 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 382,3.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

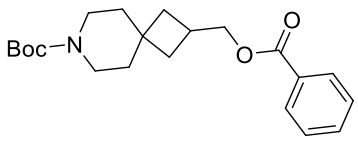


Preparado en un método análogo al Ejemplo 35 partiendo del Intermedio 11g (50 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 45c (30,1 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH), dio el compuesto del título (22,0 mg, 32,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 - 1,31 (5H, m), 1,59 - 1,85 (8H, m), 1,95 (2H, br d), 2,15 (4H, br dd), 2,24 (4H, br s), 2,36 (4H, br d), 2,62 - 2,68 (2H, m), 2,71 (2H, br d), 2,76 (2H, br s), 3,08 - 3,14 (2H, m), 3,24 - 3,29 (2H, m), 3,34 - 3,37 (2H, m), 3,81 (2H, br t), 4,35 (2H, br s), 5,26 (1H, br t), 5,94 (2H, br s), 6,38 - 6,53 (2H, m), 6,82 - 6,98 (3H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,86 - 7,95 (2H, m), 10,38 (1H, s), 13,87 - 14,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 868,6.

Ejemplo 46

Intermedio 46a:

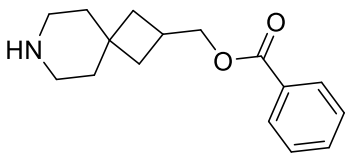
2-(benzoiloximetil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz de 100 ml, se disolvieron 2-(hidroximetil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,532 g, 6 mmol) y DMAP (0,073 g, 0,60 mmol) en DCM (25 ml). Se añadió DIPEA (3,14 ml, 18,00 mmol), y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de benzoílo (1,381 ml, 12,00 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a t.a. se agitó durante 2,5 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,940 g, 90 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,45 (9H, s), 1,47 - 1,53 (2H, m), 1,57 - 1,63 (2H, m), 1,64 - 1,70 (2H, m), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,68 - 2,78 (1H, m), 3,26 - 3,31 (2H, m), 3,34 - 3,39 (2H, m), 4,30 (2H, d), 7,45 (2H, t), 7,57 (1H, t), 8,04 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+2H]^+$ = 304,1.

Intermedio 46b:

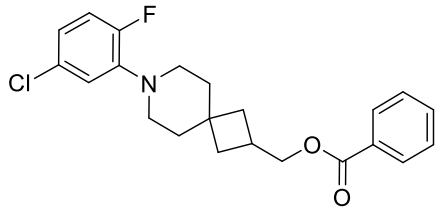
benzoato de 7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilmetil



Preparado en un método análogo al Intermedio 44e partiendo del Intermedio 46a (1,9396 g, 5,40 mmol) dio el compuesto del título (1,276 g, 91 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 - 1,53 (2H, m), 1,56 (1H, br s), 1,59 - 1,69 (4H, m), 1,93 - 2,04 (2H, m), 2,67 - 2,76 (3H, m), 2,80 (2H, br t), 4,31 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,57 (1H, t), 8,06 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =260,6.

Intermedio 46c:

Benzoato de [7-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metilo

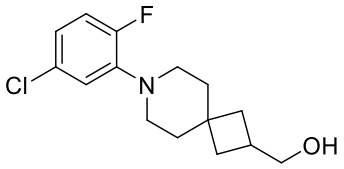


Se desgasificó una mezcla de Pd_2dba_3 (0,218 g, 0,24 mmol), Intermedio 46b (1,2336 g, 4,76 mmol) y Cs_2CO_3 (4,65 g, 14,27 mmol) 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (0,580 ml, 4,76 mmol) y *t*BuPhCphos (0,192 g, 0,48 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) durante 5 min. La reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® eluyendo con DCM y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 %

de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título (1,673 g, 91 %) como un líquido viscoso incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,70 - 1,77 (4H, m), 1,83 - 1,87 (2H, m), 1,99 - 2,12 (2H, m), 2,73 - 2,84 (1H, m), 2,92 - 2,97 (2H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 4,35 (2H, d), 6,85 - 6,89 (1H, m), 6,90 - 6,99 (2H, m), 7,47 (2H, t), 7,54 - 7,64 (1H, m), 8,08 (2H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 388,5.

Intermedio 46d:

[7-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metanol

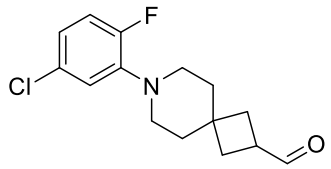


Una mezcla de Intermedio 46c (1,1263 g, 2,90 mmol), LiOH (0,695 g, 29,04 mmol), MeOH (10 ml) y agua (5 ml) se calentó a 40 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó con HCl 1M (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,717 g, 87 %) como un aceite

incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,55 - 1,63 (2H, m), 1,69 - 1,73 (2H, m), 1,80 - 1,85 (2H, m), 1,94 - 2,00 (2H, m), 2,47 - 2,56 (1H, m), 2,92 - 2,96 (2H, m), 2,99 - 3,05 (2H, m), 3,65 (2H, d), 6,84 - 6,88 (1H, m), 6,90 - 6,96 (2H, m) (OH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 285,2.

Intermedio 46e:

7-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-2-carbaldehído

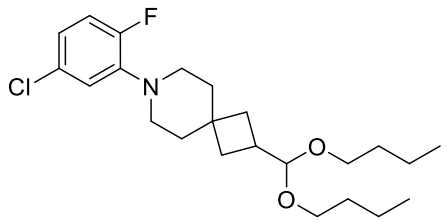


A una solución agitada del Intermedio 46d (666 mg, 2,35 mmol) en DCM (20 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (1095 mg, 2,58 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. La reacción se inactivó con solución de tiosulfato de sodio, se extrajo con DCM (2 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–30 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (494 mg, 74,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,67 - 1,71 (2H, m), 1,81 - 1,86

(2H, m), 2,01 - 2,14 (4H, m), 2,92 - 2,96 (2H, m), 2,99 - 3,03 (2H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 6,83 - 6,97 (3H, m), 9,79 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 282,3.

Intermedio 46f:

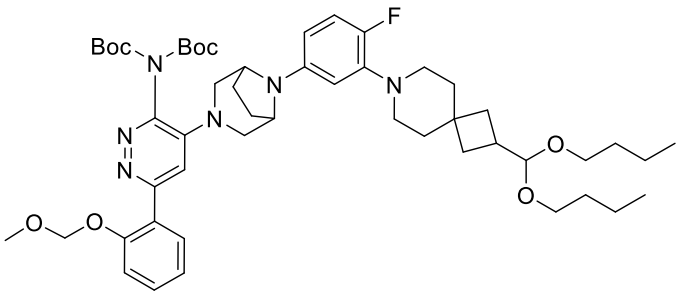
7-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(dibutoximetil)-7-azaespiro[3.5]nonano



Una mezcla de Intermedio 46e (494 mg, 1,75 mmol) y *p*-TsOH•H_2O (33,3 mg, 0,18 mmol) en 1-butanol (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2,25 h. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–10 % de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (521 mg, 72,1 %) como un líquido incoloro. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,95 (6H, t), 1,41 (4H, sxt), 1,53 - 1,64 (4H, m), 1,67 - 1,73 (4H, m), 1,76 - 1,82 (2H, m), 1,88 - 1,95 (2H, m), 2,56 - 2,65 (1H, m), 2,90 - 2,95 (2H, m), 2,97 - 3,03 (2H, m), 3,45 (2H, dt), 3,58 (2H, dt), 4,43 (1H, d), 6,80 - 6,87 (1H, m), 6,88 - 6,95 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 412,6.

Intermedio 46g:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[2-(dibutoximetil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

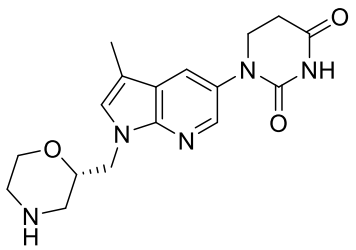


Una mezcla de Intermedio 25d (632 mg, 1,17 mmol), Intermedio 46f (481 mg, 1,17 mmol), Cs_2CO_3 (1141 mg, 3,50 mmol) y RuPhos Pd G3 (98 mg, 0,12 mmol), en 1,4-dioxano (12 ml) se roció con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h, la conversión se había estancado. Se añadió una segunda porción de RuPhos Pd G3 (98 mg, 0,12 mmol). La reacción se roció con N_2 durante 5 min. y se continuó agitando a 100 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-80 % de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título (404 mg, 37,7 %)

como una película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,88 (5H, t), 0,91 - 0,94 (1H, m), 1,29 - 1,37 (5H, m), 1,37 - 1,42 (18H, m), 1,43 - 1,51 (5H, m), 1,55 - 1,64 (4H, m), 1,65 - 1,71 (2H, m), 1,77 - 1,88 (4H, m), 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,78 - 2,85 (2H, m), 2,87 - 2,93 (2H, m), 3,21 - 3,30 (5H, m), 3,32 - 3,42 (3H, m), 3,50 (2H, dt), 4,37 - 4,42 (3H, m), 5,14 - 5,27 (2H, m), 6,41 - 6,52 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,16 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,51 (1H, s), 7,73 (1H, dd); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 917,7.

Intermedio 46h:

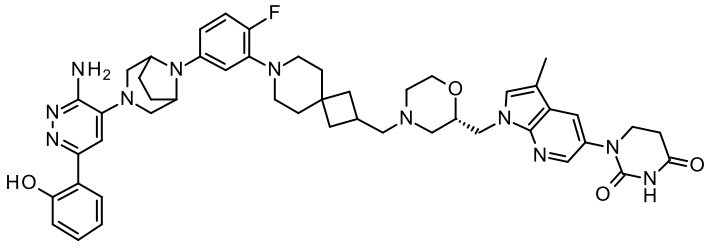
1-[3-metil-1-[[(2*S*)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió solución de HCl (4M en dioxano, 4,51 ml, 18,04 mmol) a una solución agitada del Intermedio 30b (400 mg, 0,90 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM/*i*PrOH (3:1, 100 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml). La capa acuosa se

separó, se extrajo con mezcla de DCM/*i*PrOH (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (260 mg, 84 %) como un sólido blanco. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 344,3.

1-[1-[[(2*S*)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



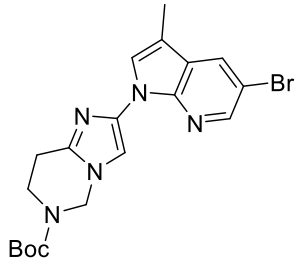
Preparado de manera análoga al Ejemplo 35 partiendo del Intermedio 46g (50 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 46 h (18,72 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de CH_3CN/agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (10,00 mg, 21,08 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (2H, br t), 1,57 (2H, br s), 1,69 (2H, br s), 1,81 (1H, br t), 1,89 - 1,96 (4H, m), 1,99 - 2,04 (1H, m),

2,10 - 2,16 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,32 - 2,39 (2H, m), 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,56 (2H, br s), 2,64 - 2,69 (1H, m), 2,75 (2H, br t), 2,81 - 2,86 (2H, m), 2,93 (2H, br s), 3,06 - 3,13 (2H, m), 3,26 (2H, br d), 3,38 - 3,42 (1H, m), 3,75 - 3,84 (4H, m), 4,19 - 4,27 (2H, m), 4,31 - 4,39 (2H, m), 5,93 (2H, br s), 6,39 - 6,50 (2H, m), 6,81 - 6,97 (3H, m), 7,22 (1H, br s), 7,33 (1H, s), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,85 - 7,93 (2H, m), 8,15 - 8,22 (1H, m), 10,32 - 10,44 (1H, br s), 14,02 - 14,31 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 870,7.

Ejemplo 47

Intermedio 47a:

2-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*c*]pirimidina-6-carboxilato de *terc*-butilo

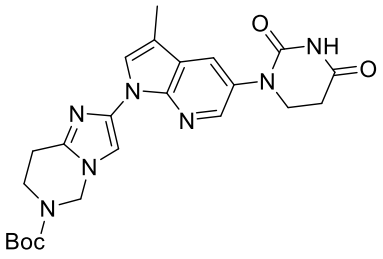


Una mezcla de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (50 mg, 0,24 mmol), 2-bromo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-

butilo (71,6 mg, 0,24 mmol), yoduro de cobre(I) (9,02 mg, 0,05 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (13,48 mg, 0,09 mmol) y K_2CO_3 (98 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción la mezcla se enfrió a t.a. y los sólidos se filtraron. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$, ac. sat. (20 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (70,0 mg, 68,3 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,46 (9H, s), 2,31 (3H, d), 3,83 (2H, br d), 4,08 (2H, br d), 4,60 (2H, br s), 7,66 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,29 (1H, d),8,39 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 432,1.

Intermedio 47b:

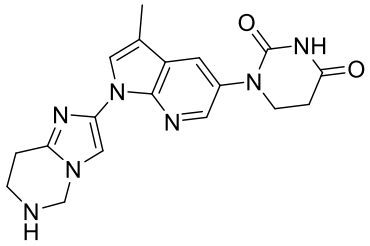
2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*c*]pirimidina-6-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 47a (70 mg, 0,16 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (40,0 mg, 53,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,46 (8H, s), 2,32 (3H, d), 2,78 (2H, s), 3,79 - 3,91 (5H, m), 4,09 (3H, br s), 4,59 - 4,62 (3H, m), 7,65 - 7,76 (1H, m),7,84 - 7,90 (1H, m), 7,97 - 8,07 (1H, m), 8,28 - 8,36 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 466,0.

Intermedio 47c:

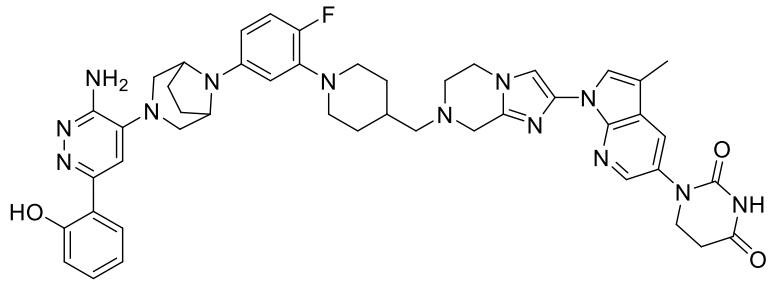
1-[3-metil-1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (0,248 ml, 3,22 mmol) a una solución agitada del Intermedio 47b (50 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se disolvió en MeOH y se añadió bicarbonato soportado sólido y se agitó durante 1 h, se filtró y se

concentró para dar el compuesto del título (30,0 mg, 76 %) como una goma. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 366,1.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,8-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 39 partiendo del Intermedio 11g (34,6 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 47c (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-80 % de MeCN en agua 0,2 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15 mg, 32,2 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,32 (2H, br d), 1,72 - 1,79 (1H, m), 1,84 (2H, br d), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,13 (2H, br d), 2,32 (3H, s), 2,46 (2H, br d), 2,69 (2H, br t), 2,78 (2H, br t), 2,90 (2H, br s), 3,11 (2H, br

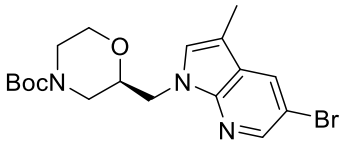
d), 3,27 (2H, br d), 3,38 (2H, br d), 3,65 (2H, s), 3,86 (2H, t), 4,07 (2H, br s), 4,35 (2H, br s), 5,94 (2H, s), 6,38 - 6,54 (2H, m), 6,82 - 6,98 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,91 (1H, br d), 8,00 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,43 (1H, s), 14,17 (1H, br s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 852,4.

Ejemplo 48

Intermedio 48a:

(2*S*)-2-[(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metil]morfolina-4-carboxilato

de *terc*-butilo

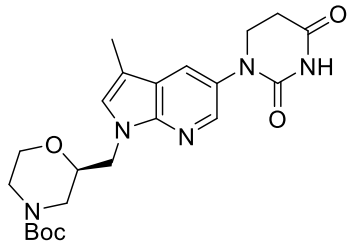


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (0,500 g, 2,37 mmol) y (R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,772 g, 3,55 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (0,845 g,

87 %) como una espuma blanquecina. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (9H, s), 2,27 (3H, s), 2,61 (1H, br s), 2,91 (1H, br s), 3,47 (1H, td), 3,71 - 4,08 (4H, m), 4,16 - 4,42 (2H, m), 7,06 (1H, br d), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 410,1, 412,0.

Intermedio 48b:

(2*S*)-2-[[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo

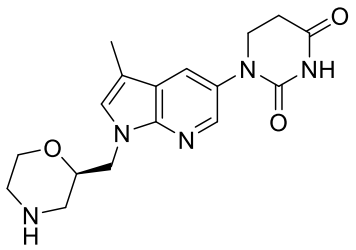


Preparado de manera análoga al Intermedio 6b partiendo del Intermedio 48a (0,838 g, 2,04 mmol), La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 15 % de MeOH en DCM y 0 a 100 % [3:1 de EtOAc/EtOH] en hexano) dio el compuesto del título (0,625 g, 69,0 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,36 (9H, s), 2,24 (3H, d), 2,51 - 2,71 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,78 - 2,92 (1H, m), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,65 (1H, br d), 3,68 - 3,76 (2H,

m), 3,80 (3H, t), 4,27 (2H, br d), 7,33 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 444,4.

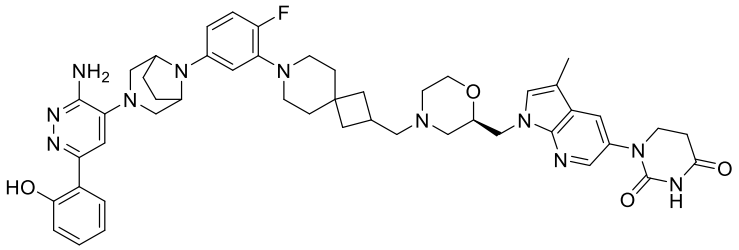
Intermedio 48c:

1-[3-metil-1-[[(2*R*)-morfolin-2-il]metil]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 46 h partiendo del Intermedio 48b (400 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (270 mg, 87 %) como un sólido blanco. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 344,3.

1-[1-[[(2*R*)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

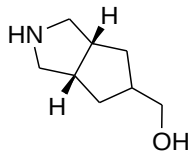


Preparado de manera análoga al Ejemplo 46 partiendo del Intermedio 46 g (50 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 48c (18,72 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de CH_3CN/agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (13,00 mg, 27,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (2H, br t), 1,57 (2H, br s), 1,69 (2H, br s), 1,81 (1H, s), 1,87 - 1,97 (4H, m), 1,98 - 2,04 (1H, m), 2,08 (1H, s),2,13 (2H, br d), 2,25 (3H, s), 2,30 - 2,38 (2H, m), 2,40 - 2,46 (1H, m), 2,54 - 2,60 (1H, m), 2,63 - 2,69 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,84 (2H, br s), 2,93 (2H, br s),3,10 (2H, br d), 3,25 - 3,28 (1H, m), 3,37 - 3,43 (1H, m), 3,74 - 3,85 (4H, m), 4,20 - 4,28 (2H, m), 4,35 (2H, br s), 5,93 (2H, s), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,82 -6,95 (3H, m), 7,22 (1H, t), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,89 (2H, d), 8,19 (1H, d), 10,32 - 10,46 (1H, br s), 13,90 - 14,47 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 870,7.

Ejemplo 49

Intermedio 49a:

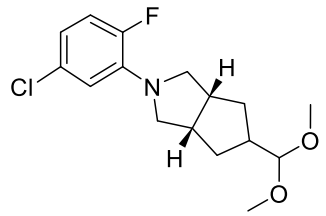
[(3a*R*,6a*S*)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-Octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metanol



Se añadió (3a*R*,6a*S*)-5-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrolo-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 20,72 mmol) a 4M de HCl en dioxano (15 ml, 493,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE formando un precipitado. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío. El sólido se suspendió en MeCN (15 ml) y se añadieron MeOH (6 ml) y K_2CO_3 (2 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,30 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,84 – 0,96 (2H, m), 1,36 – 1,47(1H, m), 1,81 –1,87 (1H, m), 1,88 – 1,94 (2H, m), 2,46 –2,49 (1H, m), 2,63 –2,67 (2H, m), 2,68 –2,74 (2H, m), 3,25 –3,35 (3H, m), 4,69 (1H, brs); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =142,2.

Intermedio 49b:

(3*aR*,6*aS*)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(dimetoximetil)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*- ciclopenta[*c*]pirrolo

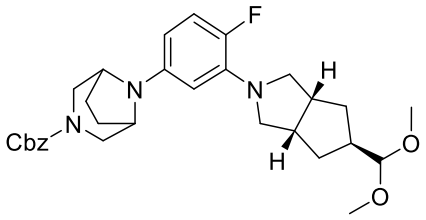


Se añadió DMSO (3,29 ml, 46,34 mmol) se añadió a dicloruro de oxalilo (3,53 g, 27,80 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. después se añadió una solución del Intermedio 49a (2,5 g, 9,27 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió Et_3N (7,75 ml, 55,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl ac. sat. (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al aldehído crudo se le añadió *p*TsOH (0,353 g, 1,85 mmol) y trimetoximetano (1,967 g, 18,54 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. 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 (2,10 g, 72,2 %) como un aceite

amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,24 – 1,36 (1H, m), 1,64 – 1,72 (1H, m), 2,04 – 2,15 (1H, m), 2,22 – 2,54 (1H, m), 2,64 – 2,86 (2H, m), 2,99 – 3,08 (1H, m), 3,16 – 3,23 (1H, m), 3,27 – 3,33 (2H, m), 3,34 (6H, s), 3,43 – 3,52 (1H, m), 4,12 – 4,24 (1H, m), 6,63 – 6,72 (2H, m), 6,84 – 6,96 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 314,2.

Intermedio 49c:

8-[3-[(3*aR*,6*aS*)-5-(dimetoximetil)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

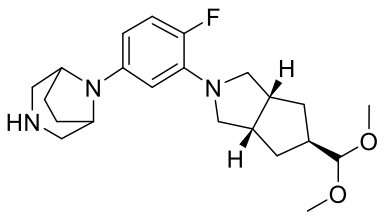


Preparado de manera análoga al Intermedio 42c a partir del Intermedio 49b (2,1 g, 6,69 mmol) y bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (1,648 g, 6,69 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (3,20 g, 91 %, mezcla de isómeros trans y cis) como un aceite amarillo. La mezcla se purificó mediante SFC (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3,0 x

100 mm, 3 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; tasa de flujo: 100 ml/min; Gradiente: isocrático 15 % de B; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,800 g, 25,00 %) como un aceite oscuro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,65 – 1,71 (4H, m), 1,75 – 1,89 (2H, m), 1,97 – 2,07 (2H, m), 2,46 – 2,55 (1H, m), 2,78 – 2,87 (2H, m), 2,95 – 3,02 (2H, m), 3,29 – 3,31 (1H, m), 3,35 (6H, s), 3,38 – 3,43 (1H, m), 3,45 – 3,52 (2H, m), 3,68 – 3,74 (1H, m), 3,76 – 3,82 (1H, m), 4,05 – 4,14 (2H, m), 4,16 (1H, d), 5,15 (2H, s), 6,12 – 6,20 (2H, m), 6,82 – 6,91 (1H, m), 7,31 – 7,40 (5H, m). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,3.

Intermedio 49d:

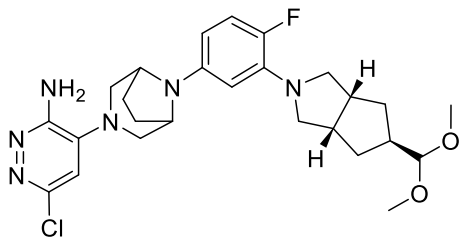
8-[3-[(3*aR*,6*aS*)-5-(dimetoximetil)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano



Se añadió Pd/C (10 %) (15,24 mg, 0,14 mmol) al Intermedio 49c (750 mg, 1,43 mmol) en MeOH (25 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se vació con hidrógeno y se agitó a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (486 mg, 87 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,48 – 1,61 (4H, m), 1,93 – 2,09 (4H, m), 2,29 – 2,42 (1H, m), 2,67 – 2,76 (2H, m), 2,79 – 2,86 (2H, m), 2,88 – 2,96 (2H, m), 3,01 – 3,05 (2H, m), 3,23 (6H, s), 3,34 – 3,41 (2H, m), 4,11 (1H, d), 4,22 – 4,28 (2H, m), 6,12 – 6,25 (2H, m), 6,85 – 6,94 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =390,4.

Intermedio 49e:

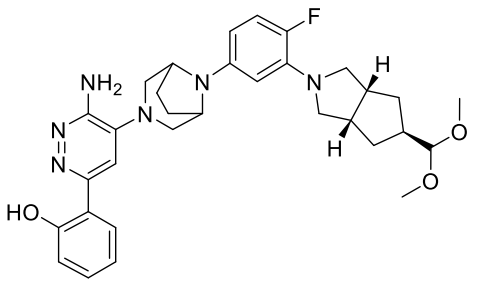
4-[8-[3-[(3*aR*,6*aS*)-5-(dimetoximetil)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-cloro-piridazin-3-amina



Se añadió el Intermedio 49d (476 mg, 1,22 mmol) a 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (306 mg, 1,47 mmol) y DIPEA (0,640 ml, 3,67 mmol) en DMSO (7 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. El producto cruda se purificó mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 80 % de MeCN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3), para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 63,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,50 – 1,63 (4H, m), 1,85 – 1,96 (2H, m), 2,03 – 2,12 (2H, m), 2,33 – 2,44 (1H, m), 2,65 – 2,78 (2H, m), 2,89 – 3,01 (4H, m), 3,14 – 3,18 (1H, m), 3,24 (6H, s), 3,35 – 3,43 (2H, m), 4,13 (1H, d), 4,24 – 4,29 (2H, m), 5,80 (2H, s), 6,17 – 6,30 (2H, m), 6,82 – 6,93 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 517,2.

Intermedio 49f:

2-[5-[8-[3-[(3*aR*,6*aS*)-5-(dimetoximetil)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-amino-piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h a partir del Intermedio 49e (450 mg, 0,87 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (330 mg, 66,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,51 – 1,60 (4H, m), 1,87 – 1,98 (2H, m), 2,06 – 2,15 (2H, m), 2,32 – 2,43 (1H, m), 2,66 – 2,73 (2H, m), 2,88 – 2,97 (2H, m), 3,04 – 3,12 (2H, m), 3,21 (6H, s), 3,34 – 3,42 (2H, m), 3,22 – 3,27 (2H, m), 4,11 (1H, d), 4,29 – 4,36 (2H, m), 5,92 (2H, s), 6,18 – 6,31 (2H, m), 6,80 – 6,93 (3H, m), 7,17 – 7,26 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,90 (1H, d), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 575.

1-[3-metil-1-[7-[[*rel*-(3*aR*,5*r**,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

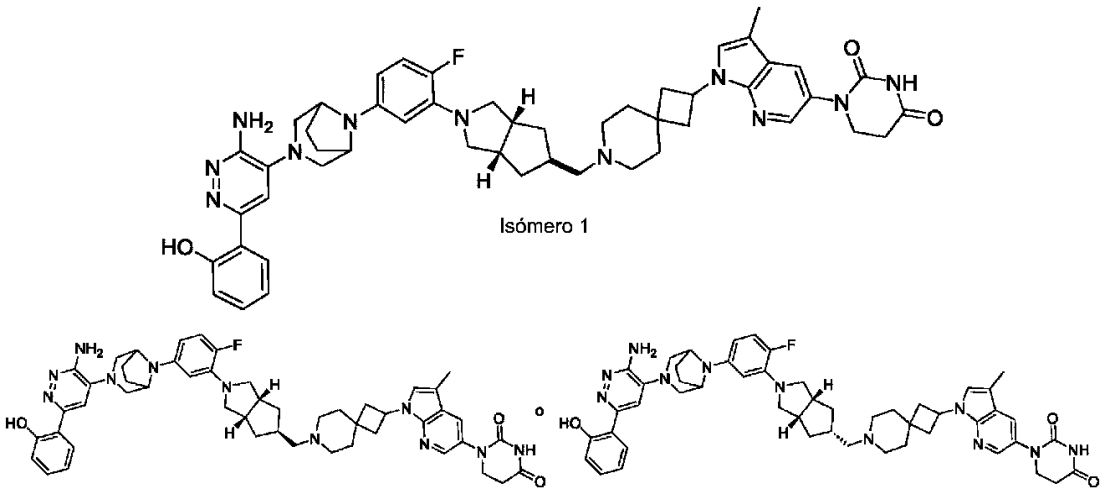
[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-

ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se cargó un vial con Intermedio 49f (100 mg, 0,17 mmol) y ácido fórmico (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en DCM (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo

crudo. El aldehído crudo se tomó en DCM (6 ml) y se añadió $LiBH_4$ (7,58 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en DCM (5 ml), y se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 × 2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo crudo. El alcohol crudo se disolvió en DCM (6 ml) y se añadieron anhídrido metanosulfónico (39,4 mg, 0,23 mmol) y NEt_3 (0,073 ml, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en DCM (10 ml), y se lavó con NH_4Cl ac. sat. (2 × 2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo crudo. El mesilato crudo se disolvió en dioxano (6 ml) y se añadieron KI (28,9 mg, 0,17 mmol) y el Intermedio 42f (63,9 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a t.a. y se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-70 % de CH_3CN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio una mezcla de dos isómeros. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa (Columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 19x250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua con 0,1 % de FA, Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 26 % de B a 33 % de B en 10 min). El compuesto del título (8 mg, 4,96 %), que eluyó primero de la columna, se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 – 1,49 (2H, m), 1,60 – 1,74 (6H,

m), 1,90 – 1,98 (2H, m), 2,13 (2H, d), 2,16 – 2,22 (4H, m), 2,25 – 2,28 (4H, m), 2,29 – 2,39 (5H, m), 2,69 – 2,78 (4H, m), 2,91 – 2,98 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,26 (2H, d), 3,51 – 3,53 (3H, m), 3,77 – 3,83 (2H, t), 4,31 – 4,38 (2H, m), 5,20 – 5,29 (1H, m), 5,9 – 5,98 (2H, m), 6,23 – 6,32 (2H, m), 6,84 – 6,92 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,86 – 7,95 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,30 (1H, s), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,691. *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ =880,5.

Ejemplo 50:

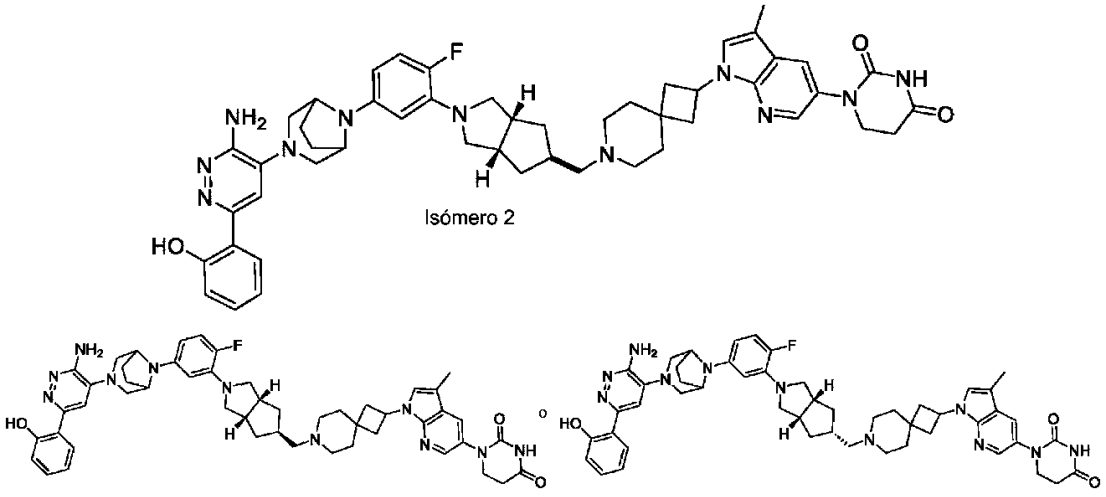
1-[3-metil-1-[7-[[*rel*-(3*aR*,5*r**,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[7-[[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



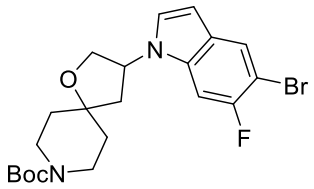
Preparado con un método análogo al Ejemplo 49 partiendo con el Intermedio 49f (100 mg, 0,17 mmol). HPLC preparativa de purificación (Columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 19x250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua con 0,1 % de FA, Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 26 % de B a 33 % de B en 10 min) dio el compuesto del título (5 mg, 3,04 %), que eluyó segundo de la columna, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,97 – 1,08 (2H, m),

1,66 – 1,73 (4H, m), 1,92 – 1,97 (2H, m), 2,06 – 2,15 (5H, m), 2,17 – 2,23(3H, m), 2,22 – 2,30 (6H, m), 2,30 – 2,39 (5H, m), 2,59 –2,64 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,07 – 3,12 (3H, m), 3,21– 3,29 (3H, m), 3,44 – 3,54 (1H, m), 3,78 – 3,80 (2H, m), 4,31 – 4,36 (2H, m), 5,23 – 5,27 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,25 – 6,31 (2H, m), 6,85 – 6,91 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,87 – 7,93 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,39 (1H, s), 14,22 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,823 1; *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 880,4.

Ejemplo 51

Intermedio 51a:

3-(5-bromo-6-fluoro-indol-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

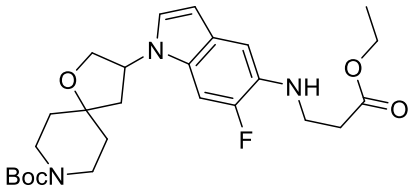


Preparado con un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-6-metil-1*H*-indol (0,6 g, 2,80 mmol) y 3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,37 g, 5,32 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-70 % de EtOAc en hexanos) dio

el compuesto del título (856 mg, 67 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,47 (9H, s), 1,56 - 1,70 (2H, m, se superpone con carga residual), 1,71 - 1,81 (2H, m), 1,99 (1H, dd), 2,43 (1H, dd), 3,37 (2H, ddt), 3,64 (2H, ddt), 4,21 - 4,29 (2H, m), 4,98 - 5,03 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,80 (1H, d); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2,) δ -115,78 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+H]^+$ = 397,1.

Intermedio 51b:

3-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

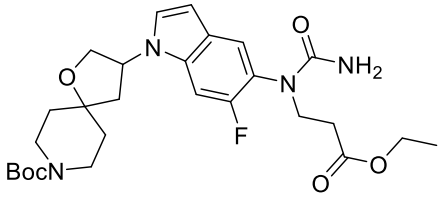


Preparado con un método análogo al Intermedio 14b con adición de *t*BuBrettPhos (42,8 mg, 0,09 mmol) partiendo del Intermedio 51a (0,40 g, 0,88 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,361 g, 84 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,29 (3H, t), 1,47 (9H, s), 1,56 - 1,71 (2H, m, se superpone con agua residual), 1,75 (2H, br s), 2,00 (1H, dd), 2,39 (1H, dd), 2,69 (2H, t), 3,30 - 3,43 (2H, m), 3,51 (2H, br

t), 3,56 - 3,68 (2H, m), 4,05 (1H, br s), 4,18 (3H, q), 4,22 - 4,28 (1H, m), 4,93 - 5,00 (1H, m), 6,39 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,23 (1H, d); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2): δ -139,89 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 490,6.

Intermedio 51c:

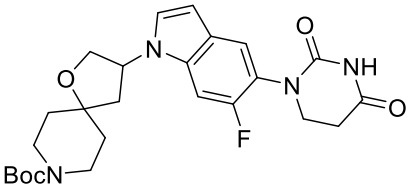
3-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 51b (361 mg, 0,74 mmol) para proporcionar el compuesto del título. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación y se supuso rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 533,4.

Intermedio 51d:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 51c (394 mg, 0,74 mmol) para dar el compuesto del título (338 mg, 94 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,47 (9H, s), 1,59 (2H, s), 1,72 - 1,83 (2H, m), 1,99 - 2,05 (1H, m), 2,44 (1H, dd), 2,87 (2H, t), 3,33 - 3,43 (2H, m), 3,58 - 3,70 (2H, m), 3,83 (2H, t), 4,21 - 4,32 (2H, m), 5,00 - 5,07 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,25 - 7,30 (1H, m), 7,39 - 7,43 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,63 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+H]^+$ = 431,2.

Intermedio 51e:

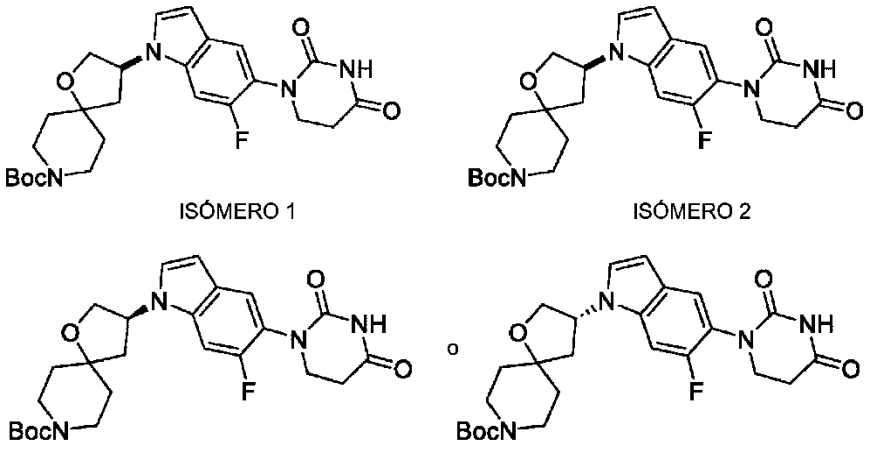
rel-(3*S**)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 51d (0,338 g, 0,69 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Columna: IH 21 mm × 250 5 µm, MeOH/0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título, el Isómero 1, que eluyó primero de la columna (136 mg) como un sólido blanquecino y el Isómero 2 (133 mg) que eluyó en segundo lugar de la columna como un sólido blanquecino.

1-[6-fluoro-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

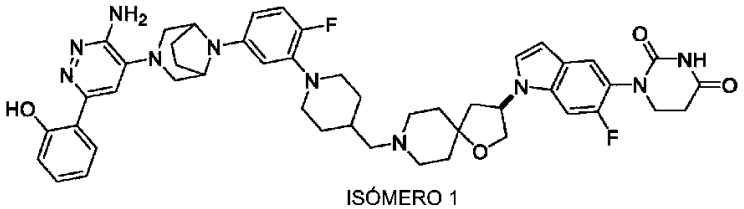
piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

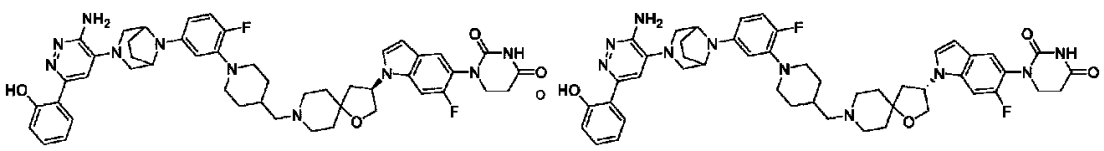
1-[6-fluoro-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[6-fluoro-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



ISÓMERO 1



H_2SO_4 2M ac. (719 µl, 1,44 mmol) se añadió a una solución del Intermedio 51e, Isómero 1 (35 mg, 0,07 mmol) en THF (719 µl), se agitó a 50 °C durante 2,5 h, y se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se combinó con una solución del Intermedio 11 g (29 mg, 0,06 mmol) en H_2SO_4 1M en THF/H_2O (1:1) se inactivó con $NaHCO_3$ y diluido con DCM. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM/IPA (4:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCM (1,85 ml) e *i*PrOH (250 ul) y se agitaron a t.a. durante 5 min. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (14,7 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 min. y después se mantuvo a 4 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat., se diluyó con agua y DCM, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 20 % de IPA en DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 80-100 % de MeOH en EtOAc y después 0 - 25 % de MeOH en EtOAc) después de la liofilización dio el compuesto del título (33,4 mg, 66,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,19 - 1,31 (2H, m), 1,55 - 1,84 (7H, m), 1,85 - 1,99 (3H, m), 2,09 - 2,22 (4H, m), 2,25 - 2,51 (5H, m, se superpone con disolvente residual), 2,64 (2H, br t), 2,74 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,29 - 3,38 (2H, m, se superpone con agua residual), 3,67 - 3,75 (2H,

m), 4,00 (1H, dd), 4,17 (1H, dd), 4,34 (2H, br s), 5,23 (1H, dt), 5,93 (2H, s), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,83 - 6,96 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,57 (2H, d), 7,91 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,15 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,37 (1F, s), -128,92 (1F, s); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ 873,5.

Ejemplo 52

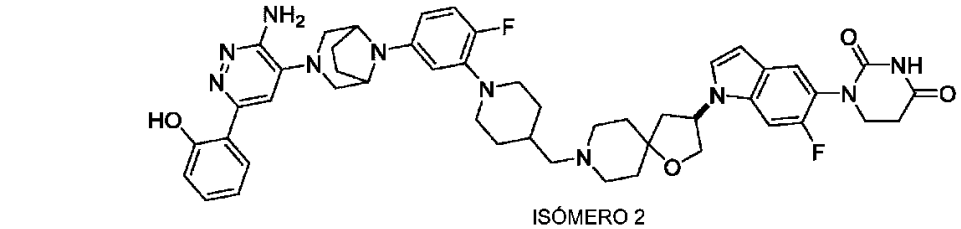
1-[6-fluoro-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

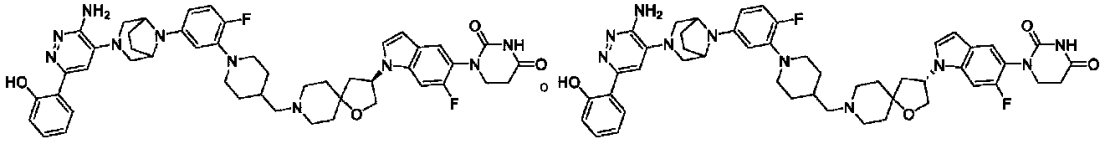
1-[6-fluoro-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[6-fluoro-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



ISÓMERO 2



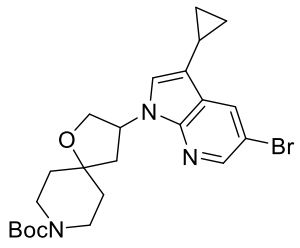
Preparado en un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 51e, Isómero 2 (35 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 11g (28 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en EtOAc) seguido por liofilización dio el compuesto del título (36,7 mg, 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,19 - 1,32 (2H, m), 1,57 - 1,84 (7H, m), 1,85 - 2,00 (3H, m), 2,13 (2H, br d), 2,17 - 2,29 (2H, m), 2,30 - 2,45 (3H, m), 2,47 - 2,55 (2H, m, se superpone con disolvente residual), 2,64 (2H, br t), 2,74 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,22 - 3,29 (2H, m, se superpone con agua residual), 3,30 - 3,39 (2H, m, se superpone con agua residual), 3,71 (2H, br t), 4,00 (1H, br dd), 4,17 (1H, dd), 4,34 (2H, br

s), 5,23 (1H, dt), 5,93 (2H, s), 6,39 - 6,45 (1H, m), 6,45 - 6,50 (1H, m), 6,52 (1H, d), 6,83 - 6,95 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,90 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,15 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -136,37 (1F, s), -128,91 (1F, s); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ 873,5.

Ejemplo 53

Intermedio 53a:

3-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (0,6 g, 2,53 mmol) y 3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,24 g, 4,81 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,0911 g, 91 %) como un sólido

blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,89 - 0,97 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,56 - 1,64 (1H, m), 1,67 - 1,83 (3H, m), 1,87 - 1,94 (1H, m), 1,98 (1H, dd), 2,43 (1H, dd), 3,33 - 3,46 (2H, m), 3,61 (2H, br d), 4,08 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 5,52 - 5,58 (1H, m), 7,18 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* ES^+ $[M+2H]^+$ = 478,2.

Intermedio 53b:

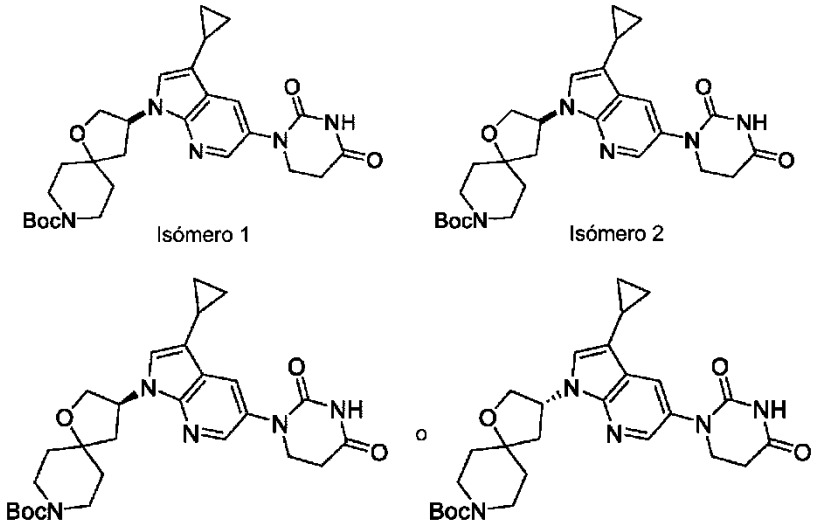
(3*S**)-3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 35b con la adición de *t*BuBrettPhos (41,7 mg, 0,09 mmol) partiendo del Intermedio 53a (410 mg, 0,86 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano y después 0 a 4 % de MeOH en EtOAc) dieron una mezcla racémica del compuesto del título (290 mg, 66,1 %) como un sólido tostado. El racemato se purificó además por SFC quiral (Columna: IH 21 mm × 250 5 µm, MeOH/0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título, el Isómero 1, que eluyó primero de la columna (127 mg, 29,0 %) como una película transparente, que se convirtió en un sólido blanco al raspar los lados del vial, y el Isómero 2 (119 mg, 27,1 %) que eluyó segundo de la columna como un sólido blanquecino. Isómero 1: ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,64 - 0,71 (1H, m), 0,91 - 0,97 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,57 - 1,65 (1H, m, se superpone con agua residual), 1,68 - 1,86 (3H, m), 1,90 - 1,98 (1H, m), 1,94 - 1,94 (1H, m),

2,01 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 2,90 (2H, t), 3,33 - 3,48 (2H, m), 3,61 (2H, br d), 3,92 (2H, t), 4,10 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 5,56 - 5,64 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,60 (1H, br s), 7,92 (1H, d), 8,23 (1H, d); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 510,3. Isómero 2: ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,63 - 0,73 (2H, m), 0,88 - 0,99 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,56 - 1,65 (1H, m, se superpone con agua residual), 1,66 - 1,85 (3H, m), 1,91 - 1,98 (1H, m), 2,01 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 2,90 (2H, t), 3,33 - 3,47 (2H, m), 3,61 (2H, br d), 3,92 (2H, t), 4,10 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 5,57 - 5,64 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,74 (1H, br s), 7,92 (1H, d), 8,23 (1H, d); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ 510,3.

Intermedio 53c

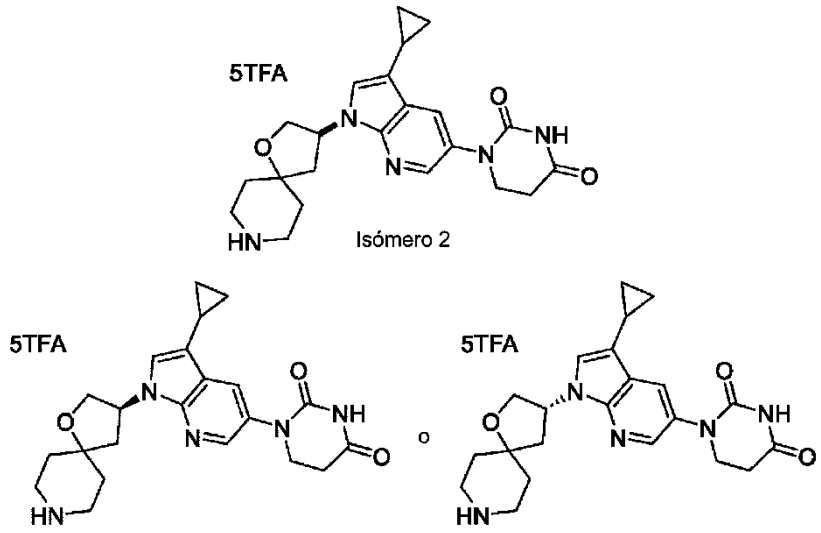
1-[3-ciclopropil-1-[(3*S**)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (360 µl, 4,67 mmol) a una solución del Intermedio 53b, Isómero 2 (119 mg, 0,23 mmol) en DCM (808 µl). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió azeótropo con DCM (3x) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (243 mg, 107 %) en forma de una sal de *penta* TFA. Rendimiento cuantitativo supuesto. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 410,6.

1-[3-ciclopropil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

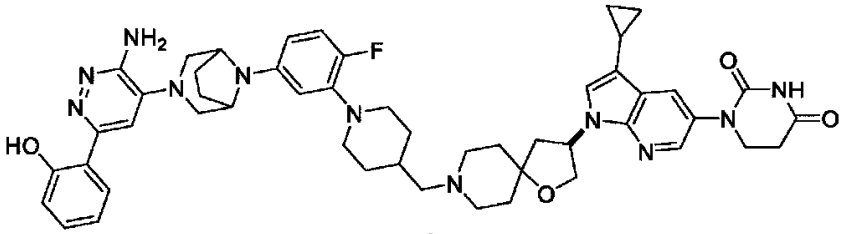
(ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

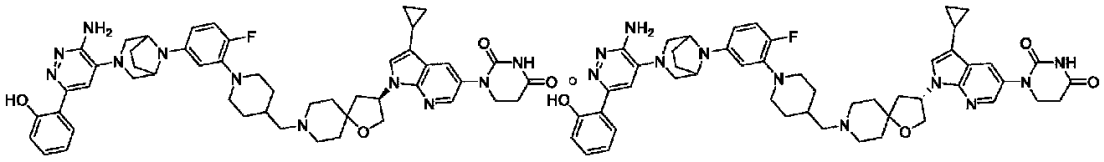
1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



ISÓMERO 2

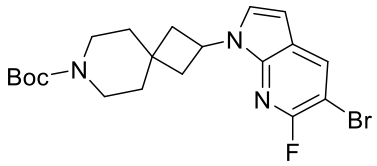


Preparado en un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 53c (Isómero 2) (65,2 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 11g (28 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 80-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-40 % de MeOH en EtOAc) seguido por liofilización dio el compuesto del título (38,6 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,63 - 0,69 (2H, m), 0,83 - 0,91 (2H, m), 1,17 - 1,30 (2H, m), 1,54 - 1,83 (7H, m), 1,87 - 2,03 (4H, m), 2,10 - 2,20 (4H, m), 2,23 - 2,40 (3H, m), 2,51 (2H, br s), 2,63 (2H, br t), 2,77 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,82 (2H, t), 3,95 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 4,34 (2H, br s), 5,43 (1H, quin), 5,93 (2H, s), 6,40 - 6,45 (1H, m), 6,48 (1H, br d), 6,82 - 6,97 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,40 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,16 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-d6) δ -136,36 (1F, s); *m/z* ES+ [M+H]+ 896,7.

Ejemplo 54

Intermedio 54a:

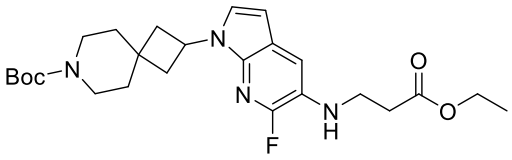
2-(5-bromo-6-fluoro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 2-hidroxi-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,122 g, 4,65 mmol) y 5-bromo-6-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1 g, 4,65 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,900 g, 44,1 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,41 (9H, s), 1,59 – 1,64 (2H, m), 1,64 – 1,69 (2H, m), 2,24 – 2,29 (2H, m), 2,40 – 2,46 (2H, m), 3,24 – 3,27 (2H, m), 3,34 – 3,36 (2H, m), 5,10 – 5,17 (2H, m), 6,56 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d): *m/z* (ES+) $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 381,8.

Intermedio 54b:

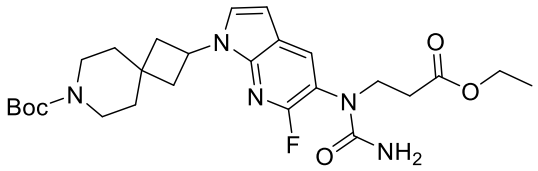
2-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Un vial se cargó con Cs_2CO_3 (1338 mg, 4,11 mmol), Pd-PEPPS-IheptCl (87 mg, 0,11 mmol), Intermedio 54a (600 mg, 1,37 mmol) y 3-aminopropanoato de etilo, HCl (273 mg, 1,78 mmol) y 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 0,4 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (400 mg, 61,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,18 (3H, t), 1,40 (9H, s), 1,56 – 1,68 (4H, m), 2,18 – 2,25 (2H, m), 2,35 – 2,41 (2H, m), 2,63 (2H, t), 3,25 (2H, t), 3,30 – 3,36 (4H, m) 4,07 (2H, q), 5,00 – 5,13 (2H, m), 6,35 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,54 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 475,2.

Intermedio 54c:

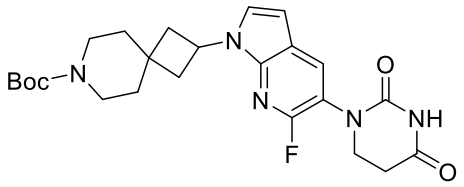
2-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 54b (400 mg, 0,84 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 (300 mg, 68,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,06 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,62 – 1,69 (4H, m), 2,26 – 2,31 (2H, m), 2,40 – 2,45 (2H, m), 2,47 – 2,51(2H, m), 3,24 –3,29(2H, m), 3,35 –3,38 (2H, m), 3,90 (2H, q), 5,14 – 5,21 (1H, m), 5,84 (2H, s), 6,57 – 6,62 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,99 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 518,3.

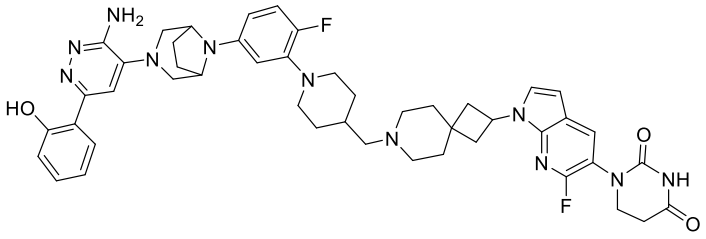
Intermedio 54d:

2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 54c (300 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), y se lavó secuencialmente con salmuera saturada NH_4Cl (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 88 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 1,59 – 1,67 (4H, m), 2,22 – 2,30 (2H, m), 2,39 – 2,45 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,22 – 3,26 (2H, m), 3,31 – 3,35 (2H, m), 3,72 (2H, t), 5,09 – 5,19 (1H, m), 6,58 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,15 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 416,1.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Etapa -1- Se añadió el Intermedio 54d (100 mg, 0,21 mmol) al ácido paratoluenosulfónico (91 mg, 0,53 mmol) en MeCN (4,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se trituró con TBME (50 ml), los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar el Intermedio 1. Etapa -2- Se añadió ácido fórmico (4. 0 ml) al Intermedio 11g (116 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió el Intermedio 1 en NMP (4 ml) y DCE (4,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (225 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado (10 ml x 2) y salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación 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 ml/min; Gradiente: 17 % de

B a 31 % de B en 8 min) dio el compuesto del título (16,89 mg, 9,09 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 – 1,26 (3H, m), 1,60 – 1,85 (7H, m), 1,92 – 1,97 (2H, m), 2,10 – 2,19 (4H, m), 2,23 – 2,27 (3H, m), 2,36 – 3,40 (3H, m), 2,64 (2H, t), 2,75 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,24 – 3,29 (3H, m), 3,33 – 3,37 (2H, m), 3,74 (2H, t), 4,35 (2H, s), 5,08 – 5,19 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,40 – 6,51 (2H, m), 6,59 (1H, d), 6,83 – 6,90 (2H, m), 6,90 – 6,97 (1H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,51 (1H, s), 14,18 (1H, s).^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -83,288, -136,400; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 858,4.

Ejemplo 55

Intermedio 55a:

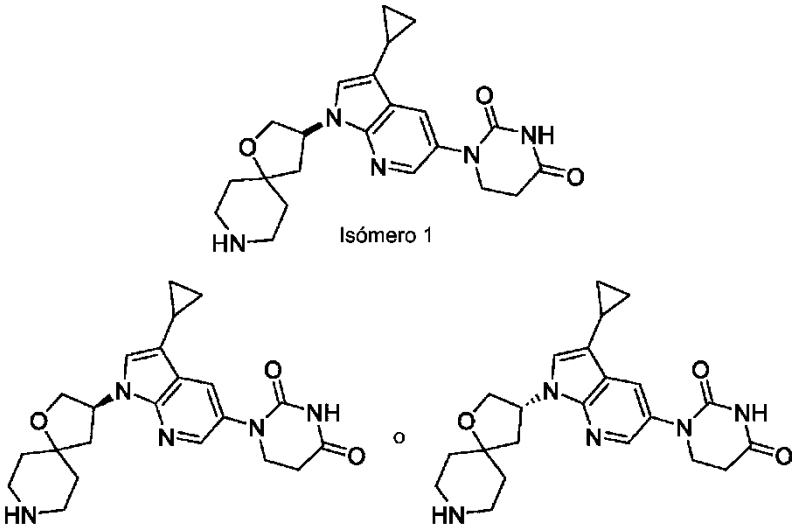
rel-(3*S**)-3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparación en un método análogo al Intermedio 53c partiendo del Intermedio 53b, el Isómero 1 (125 mg, 0,25 mmol) dio el compuesto del título (188 mg, 102 %) en forma de una sal *tris* TFA, como una sustancia viscosa. Rendimiento cuantitativo supuesto. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 410,3.

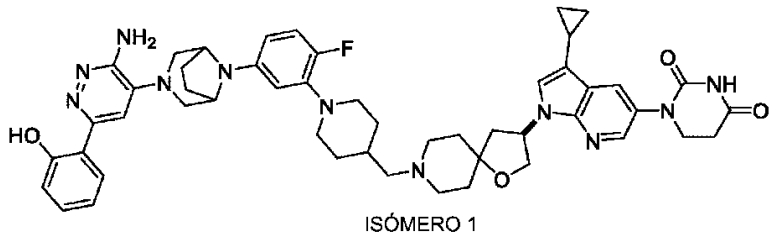
1-[3-ciclopropil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

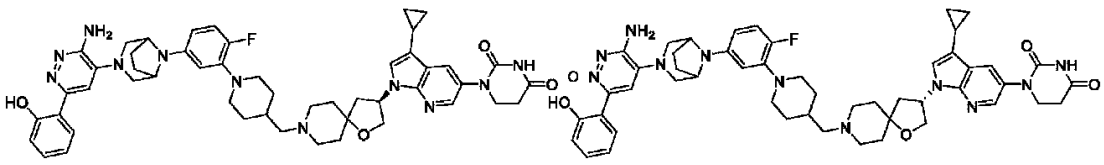
1-[3-ciclopropil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-ciclopropil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



ISÓMERO 1

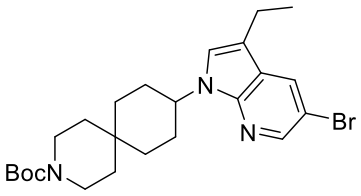


Preparado en un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55a (Isómero 1) (65,2 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 11g (28 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de MeOH en EtOAc y después 0 - 40 % de MeOH en EtOAc) después de la lofilización dio el compuesto del título (42,3 mg, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,63 - 0,70 (2H, m), 0,83 - 0,91 (2H, m), 1,18 - 1,30 (2H, m), 1,56 - 1,81 (7H, m), 1,88 - 2,04 (4H, m), 2,09 - 2,22 (4H, m), 2,26 - 2,40 (3H, m), 2,42 - 2,53 (2H, m, se superpone con disolvente residual), 2,64 (2H, br t), 2,77 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,24 - 3,29 (2H, m), 3,30 - 3,40 (2H, m, se superpone con agua), 3,82 (2H, t), 3,95 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 4,35 (2H, br s), 5,43 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,45 (1H, m), 6,48 (1H, br d), 6,82 - 6,96 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,41 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,16 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-d6): δ -136,36 (1F, s); *m/z* ES^{+} $[M+H]^{+}$ = 896,9.

Ejemplo 56

Intermedio 56a:

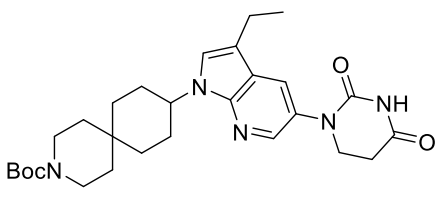
9-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (484 mg, 2,15 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 4,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-45 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (853 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,33 (3H, t), 1,39 - 1,51 (13H, m), 1,64 - 1,72 (2H, m), 1,85 - 2,05 (6H, m), 2,75 (2H, q), 3,39 - 3,48 (4H, m), 4,65 - 4,74 (1H, m), 7,17 (1H, s), 8,03 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 476,2.

Intermedio 56b:

9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

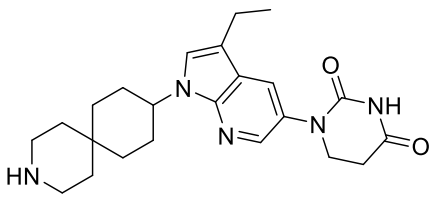


Preparado en un método análogo al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 56a (837 mg, 1,76 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano y después 0-5 % de MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (512 mg, 57,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,24 - 1,38 (7H, m), 1,41 (9H, s), 1,61 - 1,67 (2H, m), 1,71 (2H, br d), 1,83 (2H, br d), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,70 (2H, q), 2,76 (2H, t), 3,28 - 3,38 (4H, m, se superpone con agua residual), 3,81 (2H, t), 4,63 (1H, ddd), 7,56 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* ES$^+$ [M+H]$^+$ = 510,4.

Intermedio 56c:

1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-

diona

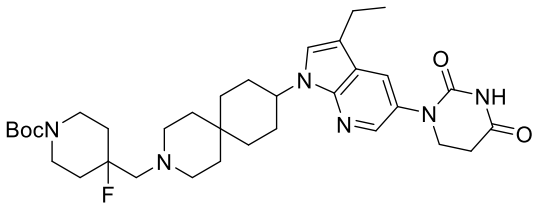


Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 56b (213 mg, 0,42 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico

(cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 2,9 N NH_3 en MeOH y 2,9 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto del título (187 mg, 100 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,33 (7H, m), 1,62 (2H, br s), 1,69 (2H, br d), 1,84 (2H, br d), 1,97 - 2,08 (2H, m), 2,65 - 2,73 (6H, m), 2,76 (2H, t), 3,81 (2H, t), 4,56 - 4,65 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,33 (1H, br s); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 410,4.

Intermedio 56d:

4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

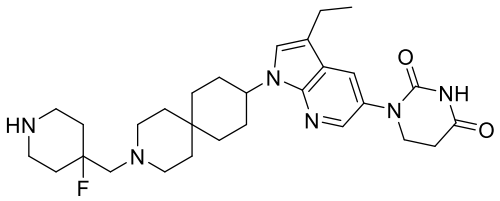


El Intermedio 56c (186 mg, 0,45 mmol), el Intermedio 25e (232 mg, 0,64 mmol), DIPEA (238 µl, 1,36 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se agitaron juntos a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 15-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de

MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (248 mg, 87 %) como un sólido naranja-marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,31 (5H, m), 1,34 - 1,43 (11H, m), 1,48 - 1,73 (6H, m), 1,80 (4H, br d), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,43 - 2,55 (6H, m, se superpone con disolvente residual), 2,69 (2H, q), 2,76 (2H, t), 3,03 (2H, br s), 3,71 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,60 (1H, br t), 7,55 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 625,5.

Intermedio 56e:

1-[3-etil-1-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

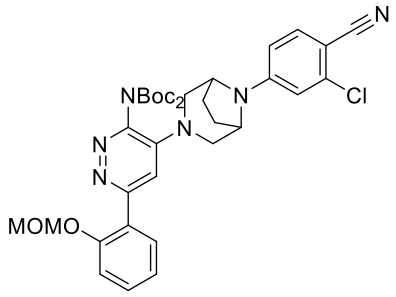


Se añadió TFA (304 µl, 3,97 mmol) a una solución del Intermedio 56d (248 mg, 0,40 mmol) en DCM (1,3 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1,25 h, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 2,9 N NH_3 en MeOH y 2,9 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto del título (192 mg, 92 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR

(DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,32 (5H, m), 1,33 - 1,41 (2H, m), 1,49 - 1,64 (2H, m), 1,64 - 1,75 (6H, m), 1,80 (2H, br d), 1,93 - 2,07 (2H, m), 2,42 - 2,50 (6H, m), 2,64 - 2,79 (8H, m), 3,80 (2H, t), 4,55 - 4,65 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s) (NH no observado); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 525,4.

Intermedio 56f:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

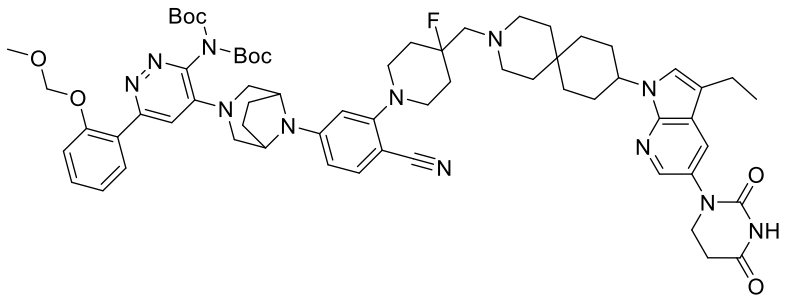


El Intermedio 25d (0,750 g, 1,38 mmol), CPhos Pd G3 (0,112 g, 0,14 mmol), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (0,450 g, 2,08 mmol) y Cs_2CO_3 (1,128 g, 3,46 mmol) se sellaron en un vial. El vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces y se añadió tolueno (6,9 ml). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 18 h y

después se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH, se filtró con Celite® y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc y después 0-19 % de MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (0,340 g, 36,3 %) como una película seca blanquecina. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,50 (18H, s), 2,07 - 2,19 (4H, m), 3,27 (2H, d), 3,35 - 3,42 (5H, m), 4,42 (2H, br s), 5,22 (2H, s), 6,74 (1H, dd), 6,88 - 6,92 (1H, m), 7,20 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,42 - 7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,86 - 7,92 (1H, m); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 677,5.

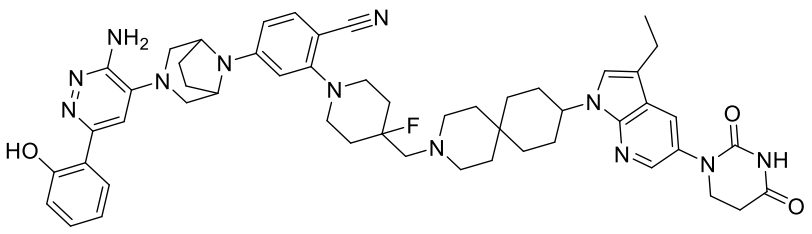
Intermedio 56g:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-ciano-3-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



El Intermedio 56f (97 mg, 0,14 mmol), el Intermedio 56e (62,6 mg, 0,12 mmol), K_2CO_3 (49,5 mg, 0,36 mmol), y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (20,06 mg, 0,02 mmol) se sellaron en un vial y se evacuaron/rellenaron con nitrógeno tres veces. Se añadió dioxano (955 µl) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante 15 h. La reacción se diluyó con DCM/MeOH, se filtró con Celite® y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 75-100 % de EtOAc en hexanos y después 0–20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (47,8 mg, 34,4 %) como un sólido amarillo pálido. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 1164,6.

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo



Se añadió 2M H_2SO_4 ac. (820 µl, 1,64 mmol) a una solución agitada del Intermedio 56g (47,8 mg, 0,04 mmol)

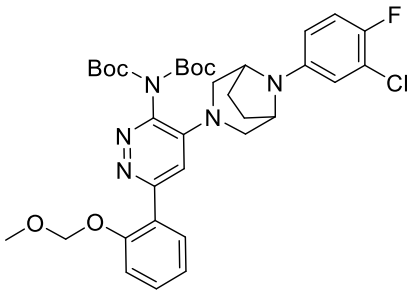
en THF (820 µl). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 4,5 horas. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM/IPA (4:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 75-100 % de EtOAc en hexanos y después 0 a 12 % de MeOH en EtOAc) seguido por liofilización dio el compuesto del título (18,9 mg, 50,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 - 1,34 (5H, m), 1,39 (2H, br s), 1,63 - 1,90 (8H, m), 1,99 (6H, br s), 2,21 (2H, br d), 2,48 - 2,62 (6H, m, se superpone con disolvente residual), 2,69 (2H, q), 2,76 (2H, t), 2,99 - 3,09 (4H, m), 3,25 - 3,43 (4H, m, se superpone con agua residual), 3,81 (2H, t), 4,54 - 4,66 (3H, m), 5,97 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,58 (1H, br d), 6,83 - 6,92 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 - 7,92 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,13 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-d6): -155,90 (1F, br s); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 921,8.

Ejemplo 57

Intermedio 57a:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-

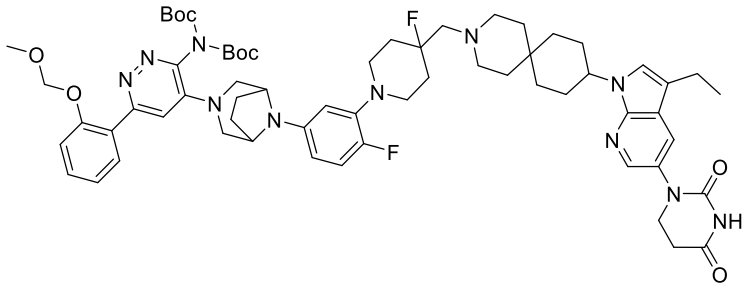
(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 25d (812 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (0,364 ml, 3,00 mmol), Cs_2CO_3 (1466 mg, 4,50 mmol), Cphos (85 mg, 0,20 mmol), CPhosPdG3 (157 mg, 0,20 mmol) y tolueno (10 ml). El vial se roció con N2 y se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® eluyendo con EtOAc/DCM y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (668 mg, 66,5 %) como una película seca blanquecina. ^{1}H NMR: δ 1,39 (18H, s), 1,81 - 1,89 (2H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 3,21 - 3,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,29 - 3,31 (2H, m), 4,45 (2H, br s), 5,22 (2H, s), 6,92 (1H, dt), 7,10 - 7,19 (2H, m), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,43 - 7,49 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,72 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 670,3.

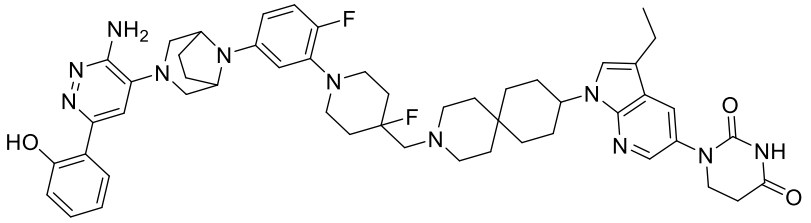
Intermedio 57b:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 56f partiendo del Intermedio 57a (97 mg, 0,14 mmol) y el Intermedio 56e (63,3 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante FSC (25-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (56,2 mg, 40,2 %) como un sólido amarillo pálido. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 1158,7.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

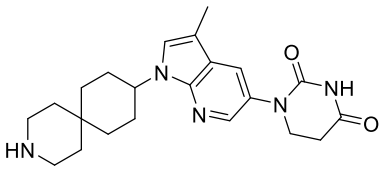


Preparado a partir de un método análogo al Ejemplo 56 partiendo con el Intermedio 57b (49 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) seguido de liofilización dieron el compuesto del título (7,4 mg, 19,14 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 – 1,34 (5H, m), 1,39 (2H, br s), 1,71 (4H, br s), 1,75 – 2,07 (10H, m), 2,14 (2H, br d), 2,44 – 2,61 (6H, m, se superpone con disolvente residual), 2,70 (2H, q), 2,76 (2H, br t), 2,94 (2H, br t), 3,11 (2H, br d), 3,18 (2H, br d), 3,23 – 3,29 (2H, m), 3,81 (2H, br t), 4,38 (2H, br s), 4,61 (1H, br t), 5,94 (2H, br s), 6,46 (1H, br d), 6,53 (1H, br d), 6,82 – 6,91 (2H, m), 6,95 (1H, br dd), 7,23 (1H, br t), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,86 – 7,98 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s), 14,17 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ -155,94 (1F, br s), -136,60 (1F, s); *m/z* ES^{+} [M+H]$^{+}$ = 913,5.

Ejemplo 58

Intermedio 58a:

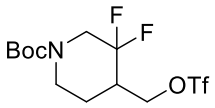
1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (2,3 ml, 30,26 mmol) a una solución del Intermedio 13b (1,5 g, 3,03 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (100 ml), IPA (30 ml), y K_2CO_3 5M, y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Los sólidos de las capas acuosas sobrantes de la extracción se filtraron, se redisolvieron en MeOH/DCM (1:3), y se concentraron y se combinaron con el sólido de la extracción para dar el compuesto del título (1,09 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,34 (4H, m), 1,61 (2H, br s), 1,69 (2H, br d), 1,84 (2H, br d), 1,94 - 2,07 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,70 (4H, br s), 2,76 (2H, t), 3,81 (2H, t), 4,53 - 4,67 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, br s) (NH no observado); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 396,4.

Intermedio 58b:

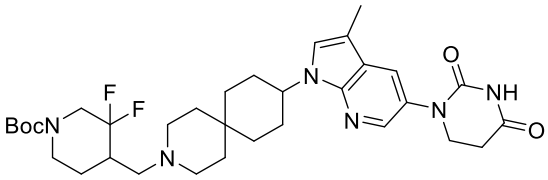
3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,56 g, 6,21 mmol), 2,6-dimetilpiridina (0,863 ml, 7,45 mmol) y DCM (17,33 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,149 ml, 6,83 mmol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se inactivó mediante la adición lenta de 1M de $NaHSO_4$ ac. (7 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con 1M $NaHSO_4$ ac. (2 x 5 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,40 g, 100 %) como un líquido rojo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): 1,48 (9H, s), 1,60 - 1,70 (1H, m), 1,93 - 1,99 (1H, m), 2,39 - 2,53 (1H, m), 2,82 (1H, br s), 3,02 (1H, br s), 4,11 - 4,32 (1H, m), 4,39 (1H, br s), 4,54 (1H, dd), 4,86 (1H, dd).

Intermedio 58c:

4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Intermedio 58b (750 mg, 1,96 mmol), el Intermedio 58a (619 mg, 1,57 mmol), DIPEA (820 µl, 4,70 mmol) y 1,4-dioxano (7,0 ml) se agitaron a 65 °C durante 16 h La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (891 mg, 91 %) como un sólido. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 629,4.

Intermedio 58d:

rel-(4*R**)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato

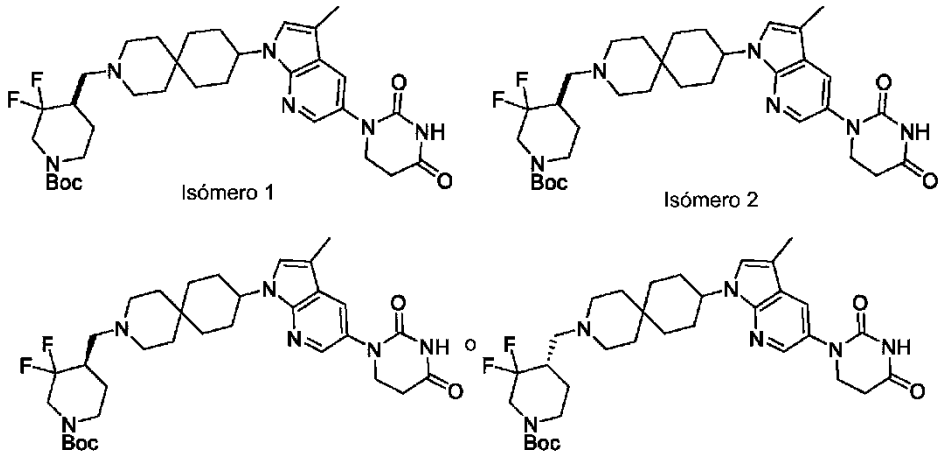
de *terc*-butilo

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(4*R*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

o

(4*S*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El intermedio 58c (racémico) (664 mg) se purificó por SFC quiral (Columna: OJ-H 30 mm × 250 5 µm, MeOH/0,2 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título, Isómero 1, que eluyó primero de la columna (180 mg) como un sólido e Isómero 2 (193 mg) que eluyó segundo de la columna como un sólido. Isómero 1: *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 629,5. Isómero 2: *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 629,5.

Intermedio 58e:

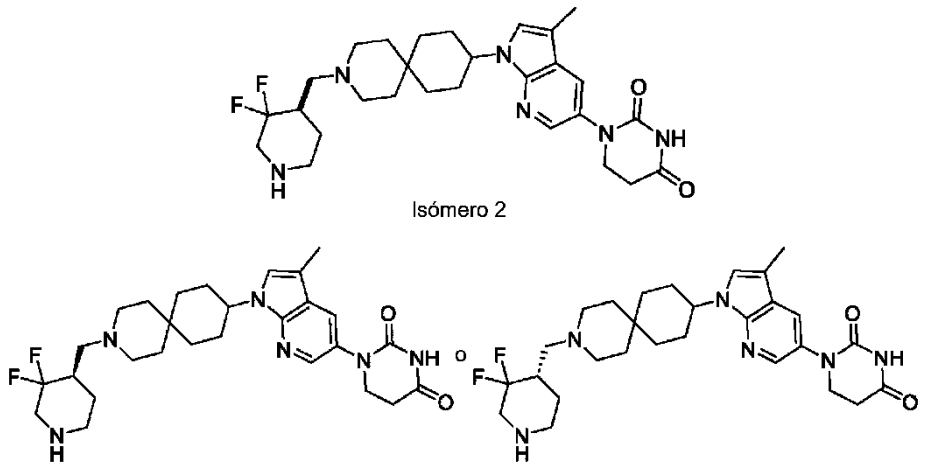
1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (Isómero 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 58d, Isómero 2 (193 mg, 0,31 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 2,9 N NH_3 en MeOH y 2,9 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto del título (155 mg, 96 %) como un sólido blanco. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 529,4.

Intermedio 58f:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[*rel*-(4*R**)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

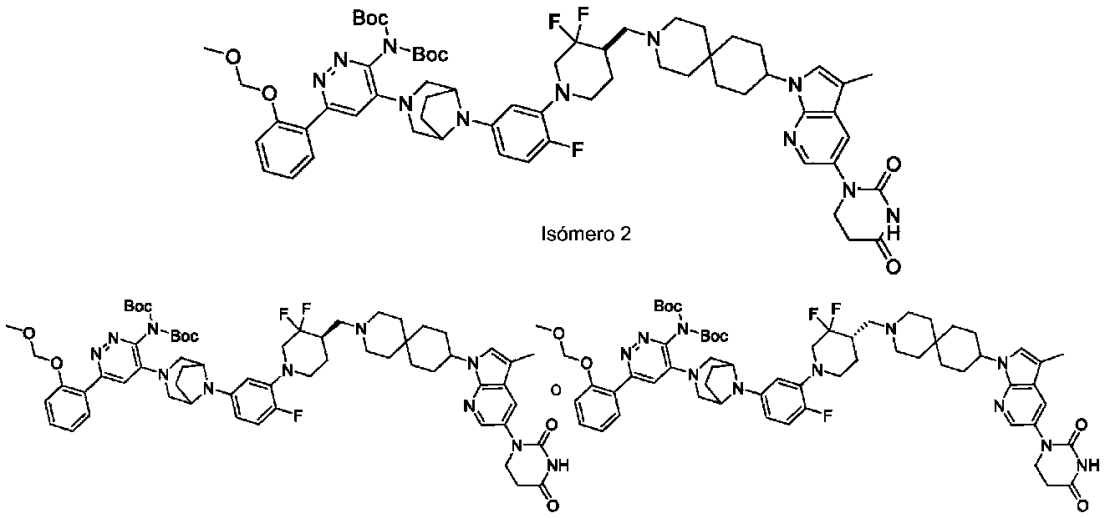
(Isómero 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[(4*R*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

o

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[(4*S*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 56f partiendo del Intermedio 57a (114 mg, 0,17 mmol) y el Intermedio 58e, Isómero 2 (75 mg, 0,14 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 50-100 % de EtOAc en hexano y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (57 mg, 34,6 %) como un sólido tostado. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 1162,7.

1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

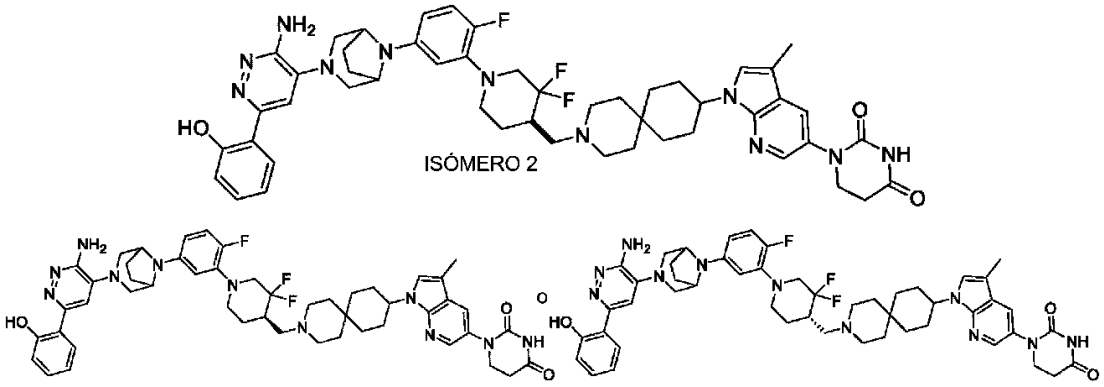
(ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



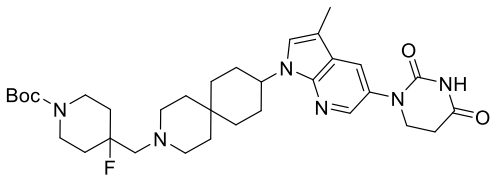
Preparado con un método análogo al Ejemplo 56 partiendo con el Intermedio 58f (56 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RP-HPLC (Xselect CSH C18 OBD, 5 µm, 50-95 % ACN/0,2 % de NH_4OH) y la liofilización proporcionó

el compuesto del título (22,00 mg, 49,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,35 (2H, m), 1,39 (2H, br s), 1,53 (1H, q), 1,61 - 1,74 (4H, m), 1,80 (2H, br s), 1,89 - 2,07 (5H, m), 2,11 - 2,23 (3H, m), 2,23 - 2,33 (5H, m), 2,38 (2H, br t), 2,44 - 2,52 (1H, m, se superpone con disolvente residual), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,72 - 2,85 (3H, m), 3,02 - 3,16 (3H, m), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,35 - 3,44 (1H, m, se superpone con agua residual), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,39 (2H, br s), 4,60 (1H, br t), 5,96 (2H, s), 6,45 - 6,55 (2H, m), 6,84 - 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,19 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,73 (1F, s), -113,73 (1F, br d), -103,22 (1F, br d); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 918,6.

Ejemplo 59:

Intermedio 59a:

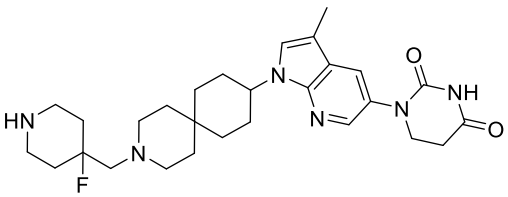
4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con método análogo al Intermedio 56d partiendo con el Intermedio 54a (440 mg, 1,11 mmol) y el Intermedio 25e (569 mg, 1,56 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en EtOAc con 10 % de modificador DCM) dio el compuesto del título (721 mg, 106 %) como un sólido. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 611,6.

Intermedio 59b:

1-[1-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

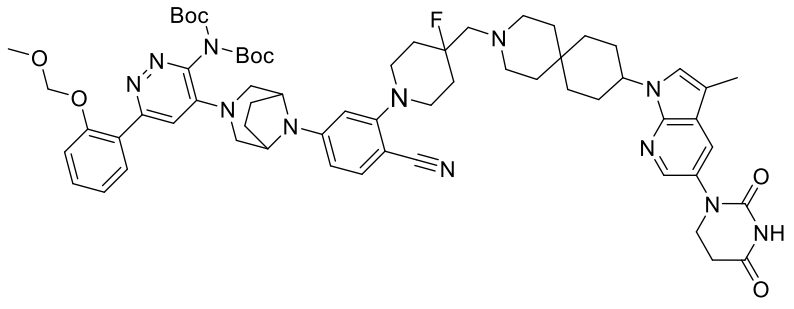


Preparado con un método análogo al Intermedio 2c partiendo con el Intermedio 59a (177 mg, 0,29 mmol) en DCM (937 µl). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 2,9 N NH_3 en MeOH y 2,9 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto

del título (123 mg, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,34 (2H, m), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,49 - 1,63 (2H, m), 1,64 - 1,74 (6H, m), 1,80 (2H, br d), 1,92 - 2,04 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,42 - 2,50 (6H, m), 2,64 - 2,73 (4H, m), 2,76 (2H, t), 3,81 (2H, t), 4,55 - 4,64 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, br s) (piperidina NH no observada); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 511,4.

Intermedio 59c:

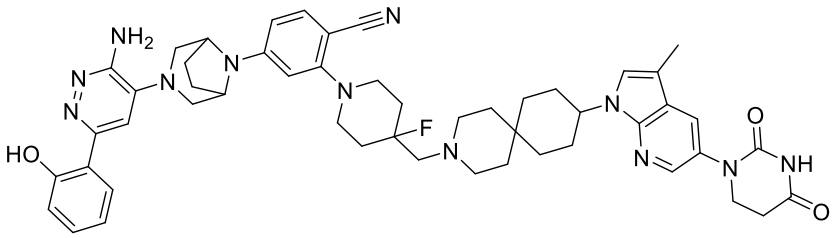
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-ciano-3-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 56g partiendo con el Intermedio 56f (103 mg,

0,15 mmol) y el Intermedio 59c (65 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 50-100 % de EtOAc en hexano y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (67,6 mg, 46,1 %) como un sólido tostado. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 1151,8.

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo



Preparado a partir de un método análogo al Ejemplo 56 partiendo con el Intermedio 59c (67 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 25-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) y la liofilización dieron el compuesto del título (27,8 mg, 52,7 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 - 1,34 (2H, m), 1,39 (2H, br s), 1,69 (4H, br s), 1,75 - 1,91 (4H, m), 1,93 - 2,04 (6H, m), 2,21 (2H, br d), 2,25 (3H, s), 2,47 - 2,62 (6H, m, se superpone con disolvente

residual), 2,76 (2H, t), 2,99 - 3,09 (4H, m), 3,23 - 3,43 (4H, m, se superpone con agua residual), 3,81 (2H, t), 4,59 (3H, br s), 5,98 (2H, br s), 6,51 (1H, s), 6,58 (1H, br d), 6,83 - 6,91 (2H, m), 7,23 (1H, br t), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,84 - 7,88 (1H, m), 7,90 (1H, br d), 8,12 - 8,19 (1H, m), 10,37 (1H, s), 14,13 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -155,90 (1F, br s); *m/z* ES+ $[M+H]^+$ = 907,7.

Ejemplo 60:

Intermedio 60a:

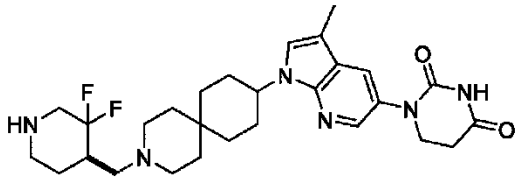
1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

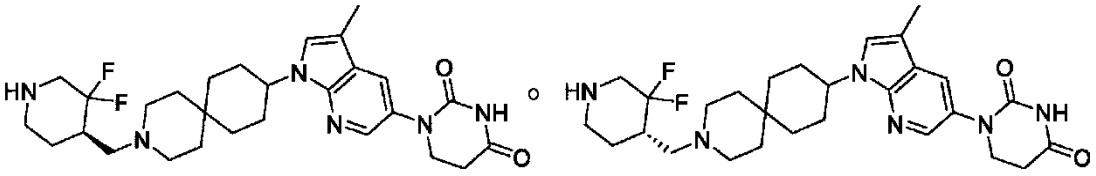
1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Isómero 1



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 58d, Isómero 1 (129 mg, 0,21 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 2,9 N NH_3 en MeOH y 2,9 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto del título (109 mg, 100 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,19 - 1,44 (5H, m), 1,62 - 1,74 (4H, m), 1,75 - 1,84 (2H, m), 1,87 (1H, br d), 1,92 - 2,04 (2H, m), 2,04 - 2,18 (1H, m), 2,20 - 2,33 (6H, m), 2,41 - 2,57 (4H, m), 2,63 - 2,80 (3H, m), 2,85 (1H, br dd), 2,95 - 3,04 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,55 - 4,63 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -116,39 (1F, br dd), -104,75 (1F, br d); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 529,5.

Intermedio 60b:

1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

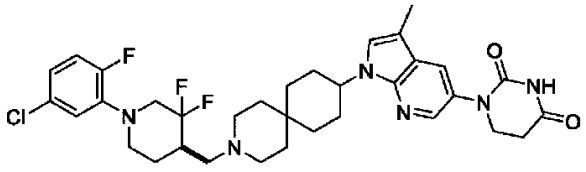
(ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

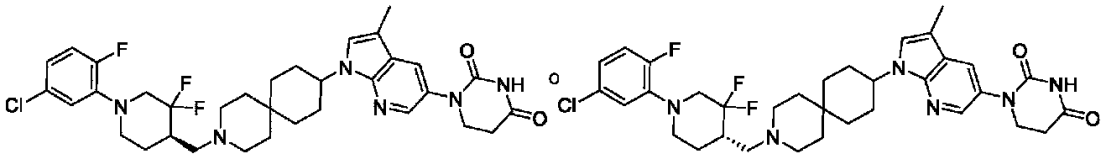
1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Isómero 1



$Pd(dba)_2$ (23,49 mg, 0,04 mmol), *t*BuPhCphos (24,79 mg, 0,06 mmol), Intermedio 60a (Isómero 1) (108 mg, 0,20 mmol), y K_2CO_3 (85 mg, 0,61 mmol) se sellaron en un vial y después se evacuaron y se rellenaron de nuevo con nitrógeno tres veces. Se añadieron 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (49,8 µl, 0,41 mmol) y 1,4-dioxano (1943 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h y se enfrió a t.a. Se añadió otra porción de Pd(dba)2 (11,75 mg, 0,02 mmol) y *t*BuPhCPhos (12,40 mg, 0,03 mmol), la reacción se roció con nitrógeno, se continuó agitando a 100 °C durante 7 h, y se enfrió a t.a. Se añadió una porción adicional de $Pd(dba)_2$ (11,75 mg, 0,02 mmol), tBuPhCPhos (12,40 mg, 0,03 mmol) y 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (50 µl, 0,41 mmol); la reacción se roció con nitrógeno; se agitó a 100 °C durante otras 16 h; y se enfrió a t.a. La reacción se concentró a presión reducida a sequedad y el material crudo se trituró con Et_2O y se filtró. Los sólidos resultantes se suspendieron en MeOH/DCM y se filtraron. La solución resultante se mezcló con Celite® y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC

(gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (54,1 mg, 40,3 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,36 (3H, m), 1,40 (2H, br s), 1,46 - 1,60 (1H, m), 1,66 - 1,75 (4H, m), 1,81 (2H, br s), 1,94 - 2,08 (3H, m), 2,21 - 2,33 (5H, m), 2,38 (1H, br t), 2,45 - 2,53 (2H, m, se superpone con disolvente residual), 2,56 (1H, br d), 2,76 (2H, t), 2,88 (1H, br t), 3,09 - 3,20 (1H, m), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,54 - 3,65 (1H, m), 3,81 (2H, t), 4,55 - 4,66 (1H, m), 7,03 (1H, dt), 7,10 (1H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -124,53 (1F, s), -113,98 (1F, br d), -103,65 (1F, br d); *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 657,5.

Intermedio 60c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[*rel*-(4*R**)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

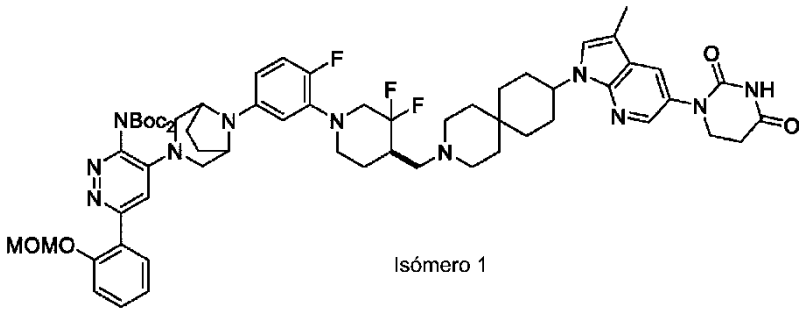
(Isómero 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

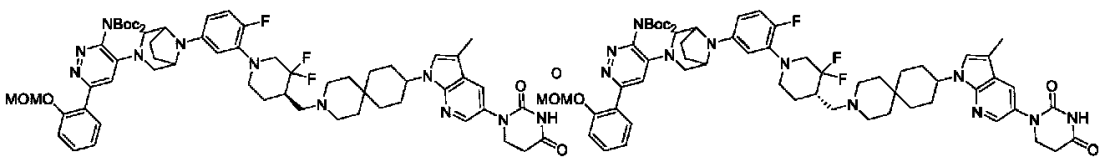
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[(4*R*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

o

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-[(4*S*)-4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-3,3-difluoro-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Isómero 1



El Intermedio 25d (49,5 mg, 0,09 mmol), el Intermedio 60b, el Isómero 1 (50 mg, 0,08 mmol), Cs_2CO_3 (18,26 µl, 0,23 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (12,78 mg, 0,02 mmol) se sellaron en un vial con barra agitadora. El vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (743 µl) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y se enfrió a t.a. La mezcla de reacción cruda se diluyó con DCM/MeOH, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 75 a 100 % de EtOAc y después 20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (26,8 mg, 30,3 %) como un sólido blanco. *m/z* ES^+ $[M+H]^+$ = 1162,8.

1-[3-metil-1-[3-[[*rel*-(4*R**)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

(ISÓMERO 1)

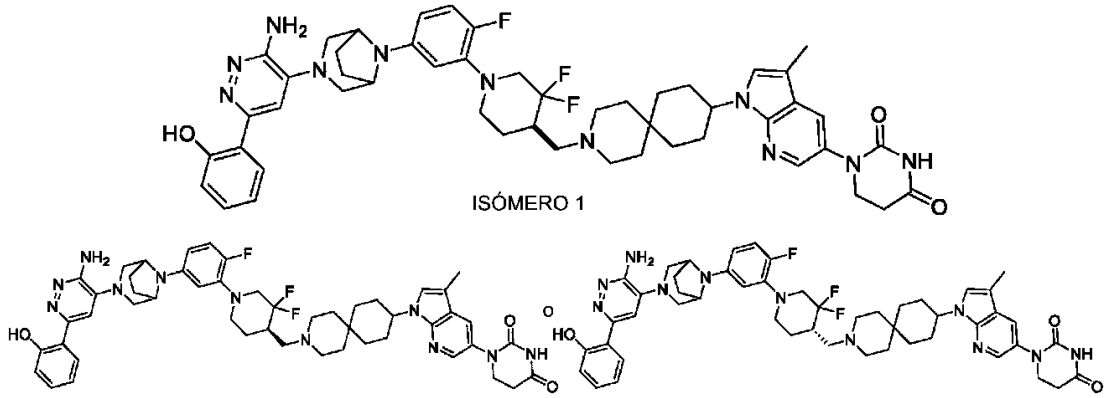
[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[3-[[(4*R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-

8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[3-[[(4*S*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



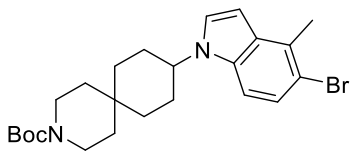
Preparado con un método análogo al Ejemplo 56 partiendo del Intermedio 60c (27 mg, 0,02 mmol). La purificación mediante RP-HPLC (Xselect CSH C18 OBD, 5 µm, 25-50 % de ACN/ 0,1 % de FA) y la liofilización dieron el compuesto del título (5,50 mg, 25,8 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,25 - 1,34 (2H, m), 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,49 - 1,58 (1H, m), 1,65 - 1,74 (4H, m), 1,80 (2H, br s),

1,91 - 2,07 (5H, m), 2,13 (2H, br d), 2,16 - 2,34 (6H, m), 2,35 - 2,42 (1H, m), 2,46 - 2,53 (1H, m, se superpone con disolvente residual), 2,54 - 2,60 (1H, m), 2,72 - 2,85 (3H, m), 3,03 - 3,15 (3H, m), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m, se superpone con agua), 3,80 (2H, t), 4,38 (2H, br s), 4,54 - 4,63 (1H, m), 5,93 (2H, s), 6,47 - 6,52 (2H, m), 6,84 - 6,89 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,22 - 15,00 (1H, m) (dos H no asignadas se ensancharon más allá de la detección alrededor de la señal de agua residual); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -194,42 (1F, s), -190,03 (1F, s), -136,71 (1F, br s), -113,71 (1F, br d), -103,20 (1F, br d); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 918,6.

Ejemplo 61:

Intermedio 61a:

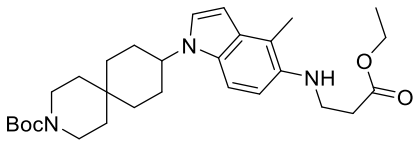
9-(5-bromo-4-metil-indol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

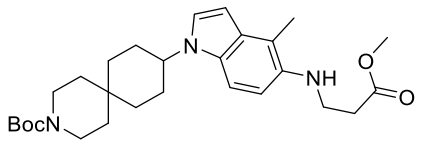


Preparado con un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,914 g, 3,39 mmol), 5-bromo-4-metil-1*H*-indol (0,475 g, 2,26 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfaneilideno)acetonitrilo (0,889 ml, 3,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-12 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (478 mg, 45,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,36 - 1,46 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,63 - 1,69 (2H, m), 1,87 - 2,01 (6H, m), 2,60 (3H, s), 3,40 - 3,46 (4H, m), 4,22 (1H, tt), 6,56 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,34 (1H, d); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 461,4.

Intermedio 61b:

9-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo y 9-[5-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



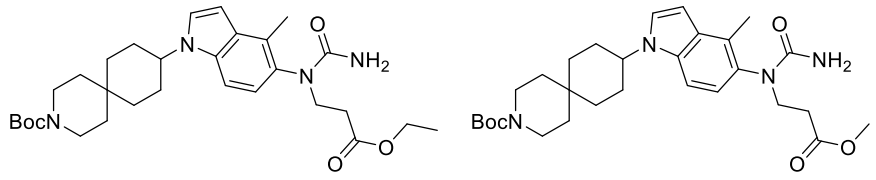


Preparado con un método análogo al Intermedio 14b con la adición de *t*BuBrettPhos (26,3 mg, 0,05 mmol)

partiendo del Intermedio 61a (250 mg, 0,54 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc y MeOH, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida adsorbiendo a Celite®. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título como una mezcla inseparable de ésteres etílicos y metílicos (165 mg, 61,2 %) como un sólido amarillo. Ester etílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 498,6; éster metílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 484,6.

Intermedio 61c:

9-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo y 9-[5-[carbamoil-(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

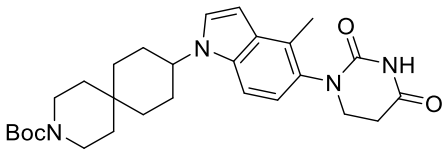


Preparado con un método análogo al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 61b (159 mg, 0,32 mmol) para dar el compuesto del título como una mezcla de ésteres etílicos y metílicos. Material llevado a la siguiente etapa

sin purificación, rendimiento cuantitativo supuesto. Ester etílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 541,6; éster metílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 527,6.

Intermedio 61d:

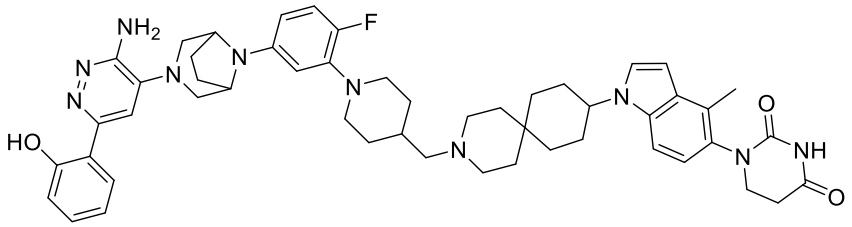
9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 61c (169 mg, 0,32 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (125 mg, 79 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,39 - 1,47 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,67 (2H, br t), 1,88 - 2,04 (6H, m), 2,45 (3H, s), 2,81 - 2,93 (2H, m), 3,41 - 3,48 (4H, m), 3,66 - 3,74 (1H, m), 3,81 - 3,88 (1H, m), 4,20 - 4,32 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,54 (1H, s); *m/z* ES+ $[M+H]^+$ = 495,5.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

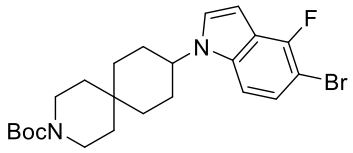


Preparado con un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 61d (28,8 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 11g (30,7 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en DCM) y la liofilización dio el compuesto del título (25,07 mg, 58,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,10 - 1,53 (7H, m), 1,60 - 1,83 (8H, m), 1,84 - 2,01 (5H, m), 2,14 (2H, br d), 2,18 - 2,49 (8H, m), 2,61 - 2,83 (4H, m), 3,11 (2H, br d), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,30 - 3,40 (2H, m, se superpone con agua residual), 3,49 - 3,58 (1H, m), 3,74 (1H, ddd), 4,26 - 4,41 (3H, m), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,50 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,91 (1H, d), 10,24 (1H, s), 14,16 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): -136,38 (1F, s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 881,7.

Ejemplo 62:

Intermedio 62a:

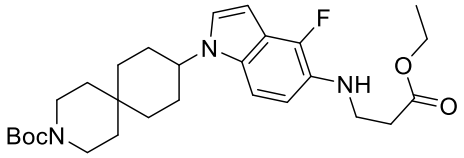
9-(5-bromo-4-fluoro-indol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g, 3,90 mmol), 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (0,556 g, 2,60 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfaneilideno)acetonitrilo (1,090 ml, 4,16 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (285 mg, 23,57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,37 - 1,46 (4H, m), 1,46 - 1,51 (9H, m), 1,63 - 1,68 (2H, m), 1,87 - 2,03 (6H, m), 3,41 - 3,47 (4H, m), 4,18 - 4,27 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,27 - 7,33 (2H, m); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2): δ -116,87 (1F, s); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 465,1.

Intermedio 62b:

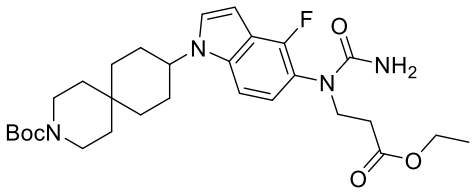
9-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 14b con la adición de *t*BuBrettPhos (26,0 mg, 0,05 mmol) partiendo del Intermedio 62a (250 mg, 0,54 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (211 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,29 (3H, t), 1,37 - 1,46 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,65 (2H, br s), 1,87 - 2,02 (6H, m), 2,63 (2H, t), 3,40 - 3,46 (4H, m), 3,52 (2H, t), 4,02 (1H, br d), 4,13 - 4,21 (3H, m), 6,45 (1H, d), 6,83 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,20 (1H, d); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2): δ -145,81 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 502,6.

Intermedio 62c:

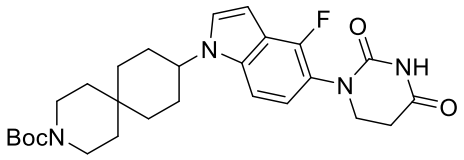
9-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado con un método análogo al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 62b (210 mg, 0,42 mmol) para dar el compuesto del título. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación, se supuso rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 545,6.

Intermedio 62d:

9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

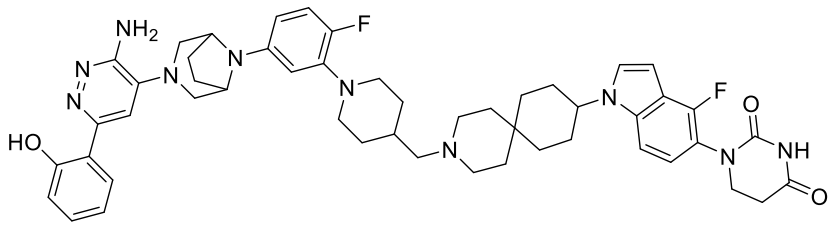


Preparado con un método análogo al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 62c (229 mg, 0,42 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (184 mg, 88 %). ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,39 - 1,46 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,64 - 1,69 (2H, m), 1,90 - 2,03 (6H, m), 2,87 (2H,

t), 3,41 - 3,47 (4H, m), 3,84 (2H, t), 4,21 - 4,31 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,61 (1H, s); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2): δ -130,40 (1F, s). *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 499,5.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-fluoro-indol-5-

il]hexahidropirimidina-2,4-diona



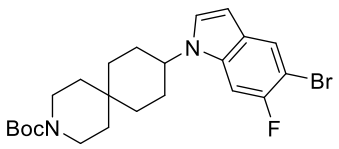
Preparado en un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 62d (28,4 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 11g (30 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en DCM) y la liofilización dio el compuesto del título (22,6 mg, 53,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 - 1,49 (6H, m), 1,57 - 1,73 (3H, m), 1,78 (6H, br s), 1,87 - 2,04 (5H, m), 2,06 - 2,27 (4H, m), 2,28 - 2,47 (3H, m), 2,65 (2H, br t), 2,74 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,24 - 3,30 (2H, m), 3,30

- 3,41 (2H, m, se superpone con agua residual), 3,72 (2H, t), 4,30 - 4,41 (3H, m), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,51 (2H, m), 6,55 (1H, d), 6,83 - 6,97 (3H, m), 7,11 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,40 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,91 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,16 (1H, br s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,37 (1F, s), -130,31 (1F, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 885,7.

Ejemplo 63:

Intermedio 63a:

9-(5-bromo-6-fluoro-indol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

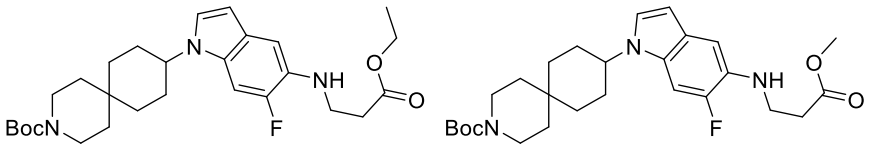


Preparado en un método análogo al Intermedio 4a partiendo de 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,959 g, 3,56 mmol) y 5-bromo-6-fluoro-1*H*-indol (0,610 g, 2,85 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (380,2 mg, 0,817 mmol, 28,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,36 - 1,46 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,62 - 1,69 (2H, m), 1,88 - 2,01 (6H,

m), 3,40 - 3,47 (4H, m), 4,09 - 4,18 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,78 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+2H]^+$ = 467,3.

Intermedio 63b:

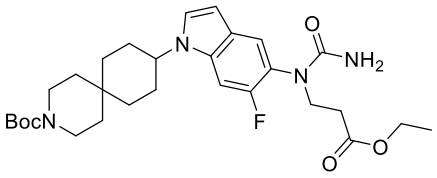
9-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo y 9-[6-fluoro-5-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

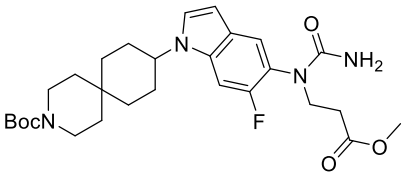


Preparado en un método análogo al Intermedio 14b con la adición de *t*BuBrettPhos (20,83 mg, 0,04 mmol) partiendo del Intermedio 63a (200 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/MeOH, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título como una mezcla inseparable de ésteres etílicos y metílicos (185 mg, 86 %) como un sólido. Ester etílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 502,5; éster metílico: *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 488,5.

Intermedio 63c:

9-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo y 9-[5-[carbamoil-(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

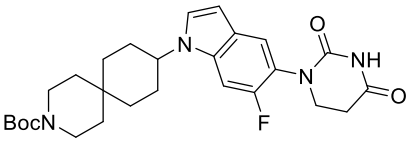




Preparado con un método análogo al Intermedio 14c partiendo del Intermedio 63b (185 mg, 0,37 mmol) para dar una mezcla de los compuestos del título. Se lleva a la siguiente etapa sin purificación, se supone rendimiento cuantitativo. Ester etílico: *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 545,5; éster metílico: *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 531,5.

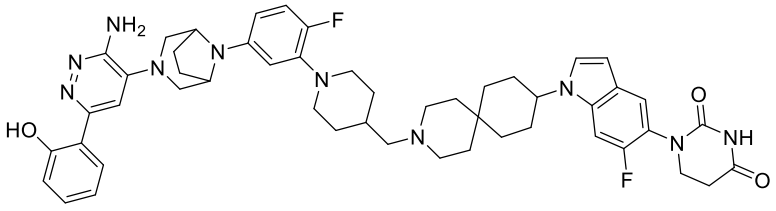
Intermedio 63d:

9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 14d partiendo del Intermedio 63c (0,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 - 17 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (134 mg, 72,6 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,38 - 1,46 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,63 - 1,69 (2H, m), 1,88 - 2,03 (6H, m), 2,87 (2H, t), 3,39 - 3,48 (4H, m), 3,83 (2H, t), 4,11 - 4,22 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,50 - 7,62 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 521,2.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



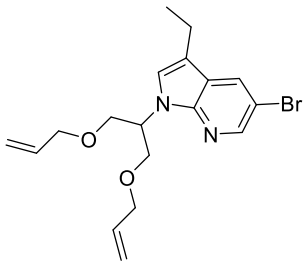
Preparado en un método análogo al Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 63d (42,5 mg, 0,09 mmol) y el Intermedio 11g (45 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante

FSC (gradiente de elución: 0-20 % de MeOH en DCM) y liofilización dio el compuesto del título (34,5 mg, 54,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,13 - 1,53 (7H, m), 1,54 - 2,05 (13H, m), 2,10 - 2,27 (4H, m), 2,37 (3H, br s), 2,61 - 2,69 (2H, m), 2,74 (2H, br t), 3,11 (2H, br d), 3,24 - 3,29 (2H, m), 3,30 - 3,39 (2H, m), 3,71 (2H, br t), 4,26 - 4,39 (3H, m), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,52 (3H, m), 6,82 - 6,97 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,91 (1H, br d), 10,38 (1H, s), 14,17 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-*d*6): -136,38 (1F, s),-129,61 (1F, s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 885,7.

Ejemplo 64:

Intermedio 64a:

1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridina

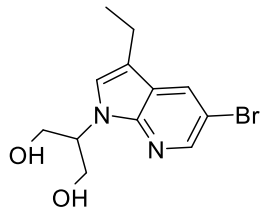


Se cargó un matraz con 5-bromo-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (2,70 g, 12 mmol), preparado de

acuerdo con el procedimiento de la literatura: WO2022087634 A1), 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (3,16 ml, 18,00 mmol) y tolueno (48 ml). Se añadió 2-(tributil-*l*5-fosfanoilideno)acetonitrilo (4,72 ml, 18,00 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (0–20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,42 g, 75 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,24 (3H, t), 2,69 (2H, q), 3,74 - 3,81 (2H, m), 3,82 - 3,88 (2H, m), 3,89 - 3,95 (4H, m), 5,06 - 5,18 (5H, m), 5,78 (2H, ddt), 7,49 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 379,3.

Intermedio 64b:

2-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propano-1,3-diol

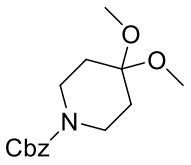


Se cargó un matraz con el Intermedio 64a (3,4234 g, 9,03 mmol), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (2,82 g, 18,05 mmol) y MeOH (90 ml). La solución se roció

con N_2 durante 5 min, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,521 g, 0,45 mmol). La solución se roció con N_2 durante 5 minutos y se agitó a t.a. durante 22 h y después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por FSC (0-100 % de EtOAc en hexanos). El residuo se trituró con (5:1) hexanos a DCM y se recogió mediante filtración al vacío para dar el compuesto del título (2,60 g, 96 %) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,25 (3H, t), 2,69 (2H, q), 3,79 (4H, d), 4,79 (1H, quin), 4,90 (2H, br s), 7,46 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 299,2.

Intermedio 64c:

4,4-dimetoxipiperidina-1-carboxilato de bencilo

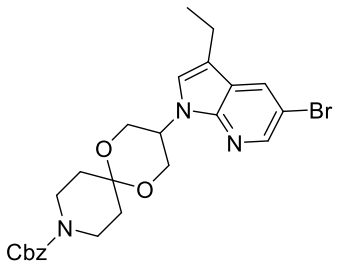


Un matraz equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (5,83 g, 25 mmol), PPTS (0,314 g, 1,25 mmol) y MeOH (100 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a., la reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. Sat. (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al

vacío. El compuesto del título (6,68 g, 96 %) se obtuvo como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,75 (4H, br s), 3,22 (6H, s), 3,50 - 3,55 (4H, m), 5,15 (2H, s), 7,32 - 7,43 (5H, m).

Intermedio 64d:

3-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

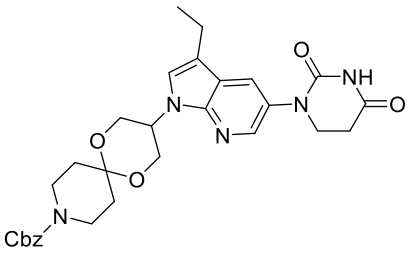


Un matraz equipado con un condensador de reflujo se cargó con Intermedio 64b (1,3733 g, 4,59 mmol), Intermedio 64c (1,966 g, 7,04 mmol), PPTS (0,058 g, 0,23 mmol) y tolueno (25 ml). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 h, después se enfrío a t.a. y se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (0-75 % de EtOAc en hexanos, después 0-40 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (1,505 g, 63,7 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,26 (3H, t), 1,89 (2H, br d), 1,97 - 2,03 (2H, m), 2,72 (2H,

q), 3,47 (4H, br d), 4,04 (2H, dd), 4,33 (2H, br d), 4,79 - 4,84 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,30 - 7,35 (1H, m), 7,36 - 7,42 (4H, m), 7,74 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 513,9.

Intermedio 64e:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

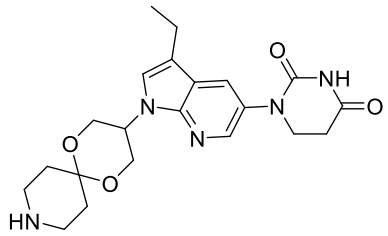


Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 64d (1,505 g, 2,93 mmol). El material crudo se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-20 % de MeOH en EtOAc). Este material se trituró con agua para dar el compuesto del título (0,664 g, 41,4 %) era como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,89 - 2,02 (4H, m), 2,69 - 2,79 (4H, m), 3,43 - 3,53 (4H, m), 3,82 (2H, t), 4,08 (2H, br dd), 4,32 (2H, br d), 4,87 (1H, quin), 5,10 (2H, s), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,36 - 7,41 (4H,

m), 7,72 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 548,1.

Intermedio 64f:

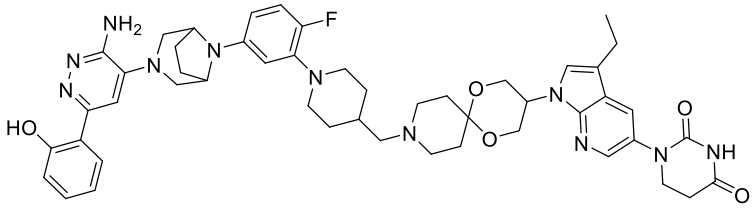
1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se cargó un vial con Intermedio 64e (664 mg, 1,21 mmol), DMF (6 ml) y Pd/C (129 mg, 0,12 mmol). Se burbujeó H_2 a través de la mezcla durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 4 h. La mezcla se roció con N_2, se filtró a través de una almohadilla de celite®, se lavó con DCM (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron hexanos (50 ml), precipitando un sólido. Este sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con Et_2O, y se secó para dar el compuesto del título (380 mg, 76 %) como un sólido gris. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,78 - 1,92 (4H, m), 2,66 - 2,81 (8H, m), 3,82 (2H, t), 4,04 (2H, dd), 4,29 (2H, dd), 4,83 (1H,

quin), 7,74 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, br s) (N-H no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 414,1.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



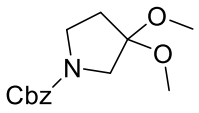
Se cargó un vial con Intermedio 13d (50,3 mg, 0,1 mmol), Intermedio 64f (45,5 mg, 0,11 mmol), DCM (1 ml) y MeOH (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (42,4 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 10 min y después se concentró al vacío. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (45,4 mg, 49,2 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,18 - 1,33 (5H, m), 1,56 - 1,70 (1H, m), 1,80 (2H, br d), 1,89 - 2,05 (6H, m), 2,10 - 2,18 (2H, m), 2,22 (2H, br d), 2,35 - 2,49 (4H, m), 2,65 (2H, br t), 2,69 - 2,81 (4H, m), 3,11 (2H, br d), 3,26

(2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,04 (2H, br dd), 4,25 - 4,44 (4H, m), 4,80 - 4,88 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,43 (1H, dt), 6,47 - 6,51 (1H, m), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,13 - 14,96 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 900,5.

Ejemplo 65:

Intermedio 65a:

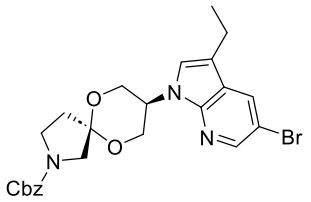
3,3-dimetoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 64c partiendo del 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,192 g, 10 mmol). El compuesto del título (2,476 g, 93 %) se obtuvo como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,07 (2H, q), 3,27 (6H, d), 3,48 - 3,57 (4H, m), 5,15 (2H, s), 7,31 - 7,41 (5H, m).; *m/z* (ES^+) $[M+Na]^+$ = 288,2.

Intermedio 65b:

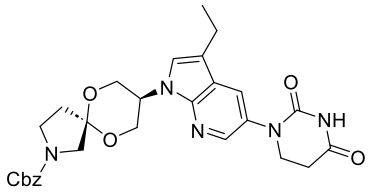
(5*s*,8*s*)-8-(5-bromo-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 64d partiendo del Intermedio 64b (1047 mg, 3,5 mmol) y el Intermedio 65a (1857 mg, 7,00 mmol). La purificación mediante FCS (0-75 % de EtOAc en hexanos) separó el diastereómero deseado que eluyó segundo de la columna. Este material se purificó posteriormente mediante RPC (gradiente de elución: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) para dar el compuesto del título (467 mg, 26,7 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,18 - 1,35 (3H, m), 2,28 - 2,40 (2H, m), 2,71 (2H, q), 3,39 - 3,55 (2H, m), 3,65 (2H, br d), 4,10 (2H, dd), 4,27 - 4,40 (2H, m), 4,85 (1H, br dd), 5,10 (2H, d), 7,28 - 7,48 (5H, m), 7,74 (1H, br d), 8,23 (1H, d), 8,28 (1H, br d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =500.

Intermedio 65c:

(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

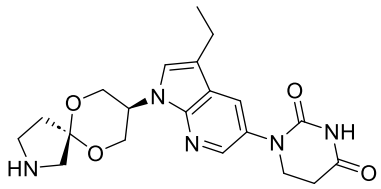


Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 65b (467 mg, 0,93 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) seguido de la trituración con agua dio el compuesto del título (224 mg, 44,9 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, q), 2,27 - 2,38 (2H, m), 2,68 - 2,83 (4H, m), 3,41 - 3,52 (2H, m), 3,68 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,13 (2H, dd), 4,28 - 4,38 (2H, m), 4,84 - 4,96 (1H, m), 5,11 (2H, br d), 7,28 - 7,35 (1H, m), 7,35 - 7,45 (4H, m), 7,72 (1H, br d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, br d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =534,7.

Intermedio 65d:

1-[1-((5*s*,8*s*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-

il]hexahidropirimidina-2,4-diona

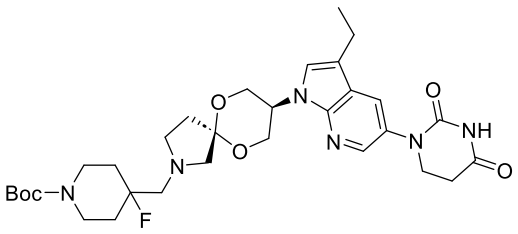


Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 65c (223 mg, 0,42 mmol). El compuesto del título (119 mg, 71,2 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 2,05 (2H, t), 2,68 - 2,81 (4H, m), 2,90 (2H, t), 2,98 (2H, s), 3,82 (2H, t), 4,06 (2H, dd), 4,30 (2H, dd), 4,81 - 4,88 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, br s) (N-H no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =400,6.

Intermedio 65e:

4-[[(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato

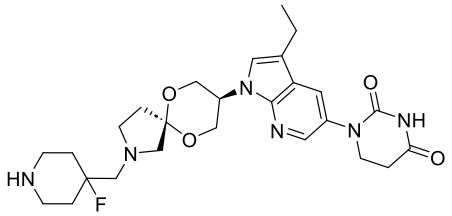
de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 25f partiendo del Intermedio 65d (96 mg, 0,24 mmol) y el Intermedio 25e (105 mg, 0,29 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos el 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (115 mg, 78 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (3H, t), 1,40 (9H, s), 1,49 - 1,67 (2H, m), 1,75 - 1,88 (2H, m), 2,13 (2H, br t), 2,60 - 2,68 (2H, m), 2,69 - 2,81 (6H, m), 2,90 (2H, s), 2,97 - 3,10 (2H, m), 3,71 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,04 (2H, dd), 4,32 (2H, dd), 4,78 - 4,85 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 615,3.

Intermedio 65f:

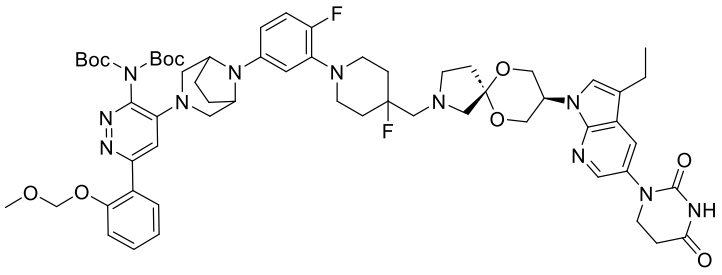
1-[3-etil-1-[(5*s*,8*s*)-2-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 65e (114,4 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (83 mg, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,28 (3H, t), 1,49 - 1,65 (2H, m), 1,66 - 1,77 (2H, m), 2,13 (2H, br t), 2,56 - 2,64 (2H, m), 2,68 - 2,79 (11H, m), 2,89 (2H, s), 3,82 (2H, t), 4,04 (2H, dd), 4,31 (2H, dd), 4,79 - 4,85 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 515,1.

Intermedio 65g:

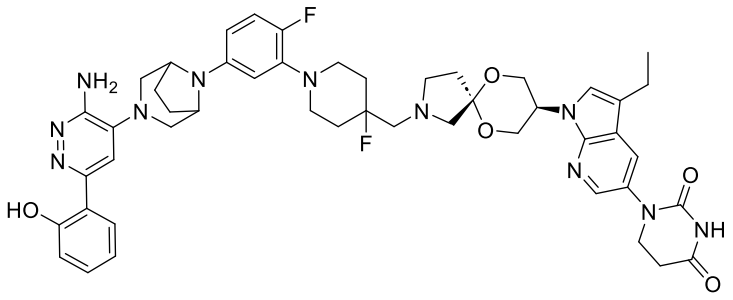
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 65f (0,083 g, 0,16 mmol), Intermedio 57a (0,108 g, 0,16 mmol), K_2CO_3 (0,067 g, 0,48 mmol), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (0,027 g, 0,03 mmol) y dioxano (1,6 ml). El vial se roció con N_2 y se calentó a 100 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® eluyendo con EtOAc/DCM y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,069 g, 37,0 %) como una película seca marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1148,7.

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-

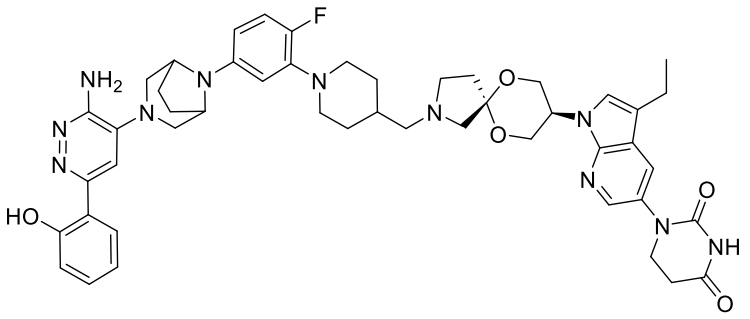
Diona



En un vial se disolvió el Intermedio 65 g (68,5 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (0,4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se inactivó con solución de $NaHCO_3$ ac. La capa acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se suspendió en ACN/H_2O, se congeló y se secó mediante liofilización. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (12,50 mg, 22,89 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (3H, t), 1,73 - 2,02 (6H, m), 2,10 - 2,19 (4H, m), 2,66 - 2,81 (8H, m), 2,89 - 3,00 (4H, m), 3,10 (2H, br d), 3,16 - 3,21 (2H, m), 3,26 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,05 (2H, dd), 4,28 - 4,43 (4H, m), 4,82 (1H, t), 5,93 (2H, s), 6,45 (1H, dt), 6,53 (1H, dd), 6,83 - 6,90 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,65 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 904,5

Ejemplo 66:

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



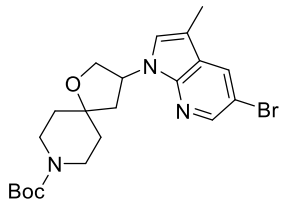
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 65d (19,97 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (23,0 mg, 50,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,23 - 1,32 (5H, m), 1,53 - 1,66 (1H, m), 1,82 (2H, br d), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,10 - 2,18 (4H, m), 2,32 (2H, br d), 2,59 - 2,67 (4H, m), 2,68 - 2,79 (5H, m), 2,83 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,23 - 3,28 (3H, m), 3,82 (2H, t), 4,05 (2H, br dd), 4,30 (2H, br dd), 4,35 (2H, br s), 4,77 - 4,92 (1H, m),

5,94 (2H, s), 6,44 (1H, dt), 6,47 - 6,52 (1H, m), 6,83 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,67 - 14,81 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 886,5.

Ejemplo 67:

Intermedio 67a:

3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (422 mg, 2 mmol) y *terc*-butil-3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (566 mg, 2,20 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-25 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (341 mg,

37,9 %) era como una película seca incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,47 (9H, s), 1,55 - 1,64 (1H, m), 1,67 - 1,75 (1H, m), 1,75 - 1,85 (2H, m), 1,96 (1H, dd), 2,28 (3H, d), 2,43 (1H, dd), 3,34 - 3,45 (2H, m), 3,57 - 3,69 (2H, m), 4,08 (1H, dd), 4,24 (1H, dd), 5,52 - 5,59 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+2H]^+$ = 394,0.

Intermedio 67b:

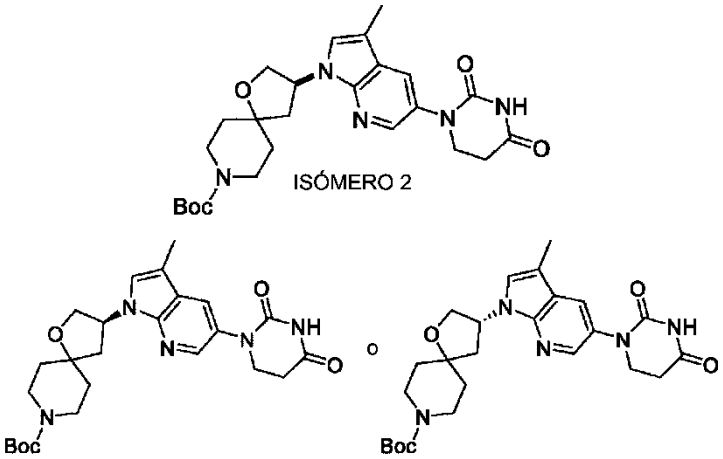
rel-(3*S**)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 67a (0,341 g, 0,76 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-100 %) dio material racémico. Este material se purificó mediante SFC quiral (columna: Chirarpak IH 21 x 250 mm, 5 µm, fase móvil: 80 % CO_2, 20 % de MeOH c/ 0,2 % de NH_4OH, tasa de flujo: 75 ml/min, BPR: 120 bar, temperatura de columna: 40 °C) para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 28 %) que eluyó segundo de la columna. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,52 - 1,62 (1H, m), 1,63 - 1,77 (3H, m), 2,03 (1H, dd), 2,27 (3H, s), 2,41 (1H, dd), 2,76 (2H, t), 3,26 - 3,31 (1H, m), 3,32 - 3,37 (1H, m), 3,42 - 3,50 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,99 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 5,45 - 5,52 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+Na]^+$ = 506,1.

Intermedio 67c:

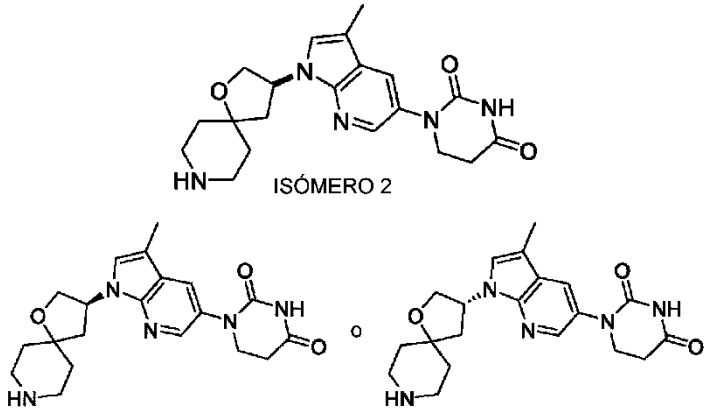
1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 67b (102 mg, 0,21 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porpak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (75 mg, 93 %) como un sólido

blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,54 - 1,61 (2H, m), 1,66 (2H, t), 1,96 (1H, dd), 2,27 (3H, s), 2,32 - 2,45 (1H, m), 2,52 - 2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,85 (2H, dq), 3,21 - 3,46 (1H, m), 3,81 (2H, t), 3,94 (1H, dd), 4,14 (1H, dd), 5,43 - 5,48 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,08 - 10,76 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 384,6.

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

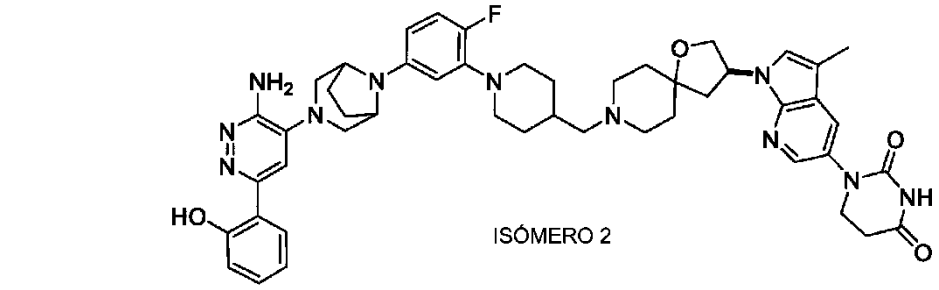
(ISÓMERO 2)

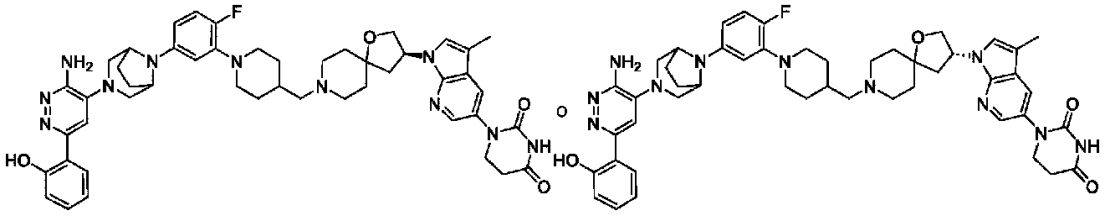
[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona





Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (99 mg, 0,20 mmol) y el Intermedio 67c (75,2 mg, 0,20 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (81 mg, 45,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 - 1,31 (2H, m), 1,59 - 1,84 (7H, m), 1,91 - 2,02 (3H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,23 (2H, br d), 2,27 (3H, s), 2,34 - 2,45 (3H, m), 2,47 - 2,50 (1H, m), 2,53 - 2,57 (1H, m), 2,60 - 2,69 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,10 (2H,

br d), 3,20 - 3,30 (1H, m), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,35 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 3,96 (1H, dd), 4,15 (1H, dd), 4,34 (2H, br s), 5,46 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,43 (1H, dt), 6,48 (1H, br dd), 6,82 - 6,99 (3H, m), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,47 (2H, s), 7,86 - 7,94 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s) (fenol O-H no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 870,5.

Ejemplo 68:

Intermedio 68a:

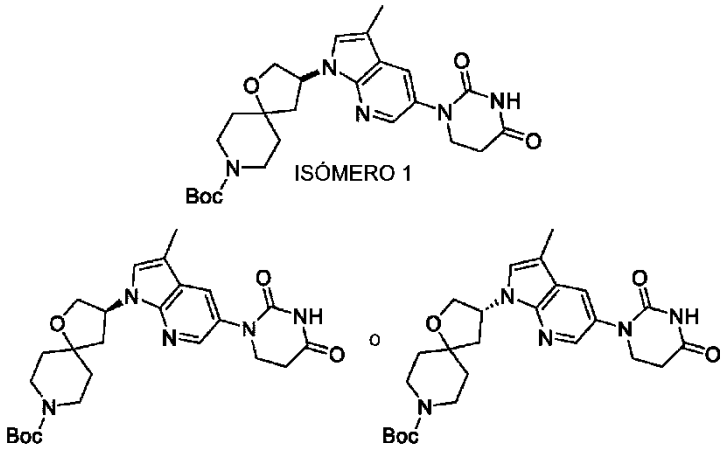
rel-(3*S**)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 67a (0,341 g, 0,76 mmol). La purificación mediante FCS (0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-100 % de MeOH en EtOAc) dio material racémico. Este material se purificó mediante SFC quiral (columna: Chirarpak IH 21 x 250 mm, 5 µm, fase móvil: 80 % CO_2, 20 % de MeOH c/ 0,2 % de NH_4OH, tasa de flujo: 75 ml/min, BPR: 120 bar, temperatura de columna: 40 °C) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 26 %) que eluyó primero de la columna. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,52 - 1,62 (1H, m), 1,63 - 1,77 (3H, m), 2,03 (1H, dd), 2,27 (3H, s), 2,41 (1H, dd), 2,76 (2H, t), 3,26 - 3,31 (1H, m), 3,32 - 3,37 (1H, m), 3,42 - 3,50 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,99 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 5,45 - 5,52 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 484,1.

Intermedio 68b:

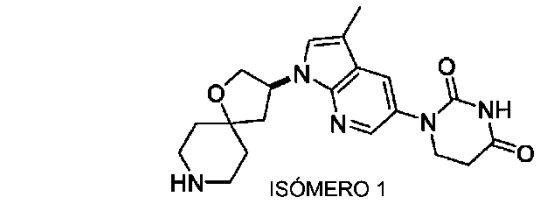
1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

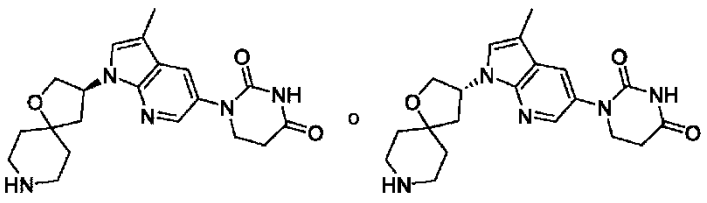
[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona





Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 68a. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX

2 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (72,5 mg, 95 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,52 - 1,64 (2H, m), 1,66 (2H, t), 1,96 (1H, dd), 2,25 - 2,28 (3H, m), 2,39 (1H, dd), 2,52 - 2,63 (2H, m), 2,72 - 2,81 (2H, m), 2,85 (2H, dq), 3,23 - 3,40 (1H, m), 3,81 (2H, t), 3,95 (1H, dd), 4,14 (1H, dd), 5,42 - 5,49 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,15 - 10,56 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 384,6.

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*R**)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

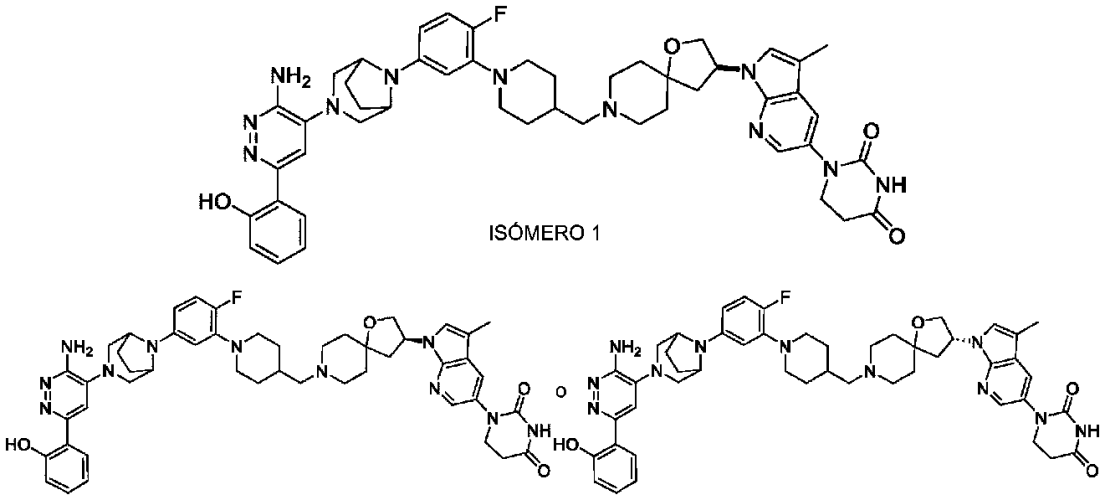
(ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



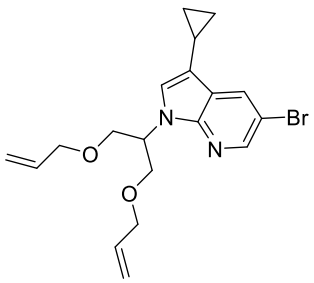
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (95 mg, 0,19 mmol) y el Intermedio 68b (72,5 mg, 0,19 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (102 mg, 59,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,19 - 1,33 (2H, m), 1,59 - 1,84 (7H, m), 1,91 - 2,03 (3H, m),

2,10 - 2,16 (2H, m), 2,22 (2H, br d), 2,27 (3H, s), 2,32 - 2,43 (3H, m), 2,48 - 2,50 (1H, m), 2,52 - 2,57 (1H, m), 2,64 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,35 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 3,96 (1H, dd), 4,15 (1H, dd), 4,35 (2H, br s), 5,46 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,40 - 6,45 (1H, m), 6,46 - 6,51 (1H, m), 6,83 - 6,89 (2H, m), 6,92 (1H, dd), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,45 - 7,48 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 12,21 - 14,91 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 870,6.

Ejemplo 69

Intermedio 69a:

1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridina

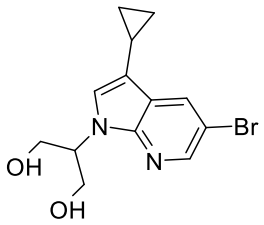


Preparado de manera análoga al Intermedio 64a partiendo de bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 12,65 mmol) y 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (3,34 ml,

18,98 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (4,34 g, 88 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,59 - 0,64 (2H, m), 0,84 - 0,91 (2H, m), 1,91 - 1,99 (1H, m), 3,73 - 3,78 (2H, m), 3,80 - 3,85 (2H, m), 3,88 - 3,92 (4H, m), 5,04 - 5,17 (5H, m), 5,70 - 5,85 (2H, m), 7,42 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 391,3.

Intermedio 69b:

2-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol

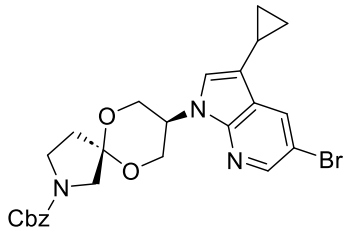


Preparado de manera análoga al Intermedio 64b partiendo del Intermedio 69a (4,34 g, 11,09 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (3,02 g, 87 %) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,58 - 0,69 (2H, m), 0,81 - 0,92 (2H, m), 1,87 - 1,98 (1H, m), 3,77

(4H, d), 4,78 (1H, quin), 4,88 (2H, br s), 7,39 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 311,2.

Intermedio 69c:

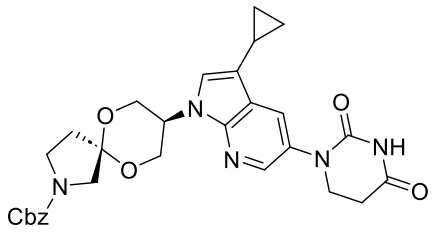
(5*s*,8*s*)-8-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 64d partiendo del Intermedio 69b (480 mg, 1,54 mmol). El material se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0-75 % de EtOAc en hexanos) para dar el isómero deseado, que se eluyó de la columna en segundo lugar. El compuesto del título (0,314 g, 39,7 %) se obtuvo como un sólido marrón. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,64 (2H, br s), 0,88 (2H, br d), 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,30 (2H, br d), 3,40 - 3,52 (2H, m), 3,66 (2H, br d), 4,09 (2H, br dd), 4,23 - 4,37 (2H, m), 4,84 (1H, br dd), 5,10 (2H, br d), 7,28 - 7,43 (5H, m), 7,64 (1H, br d), 8,24 (1H, br s), 8,29 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 512,3.

Intermedio 69d:

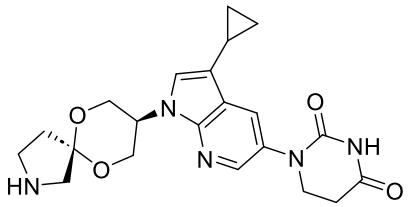
(5*s*,8*s*)-8-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 69c (293 mg, 0,57 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) después de la trituración con agua dio el compuesto del título (151 mg, 48,4 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,60 - 0,69 (2H, m), 0,83 - 0,95 (2H, m), 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,26 - 2,34 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,40 - 3,52 (2H, m), 3,68 (2H, br d), 3,83 (2H, t), 4,12 (2H, br dd), 4,22 - 4,36 (2H, m), 4,83 - 4,98 (1H, m), 5,11 (2H, br d), 7,29 - 7,35 (1H, m), 7,39 (4H, br d), 7,62 (1H, br d), 7,99 (1H, br s), 8,20 (1H, br d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 546,1

Intermedio 69e:

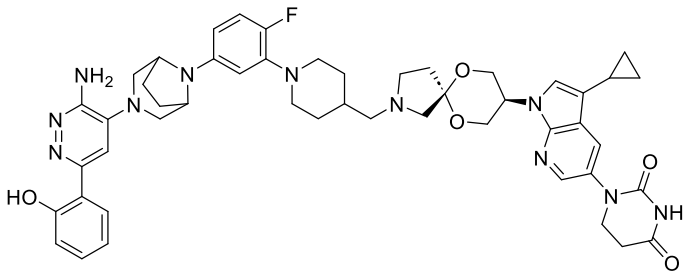
1-[3-ciclopropil-1-((5*s*,8*s*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 69d (151 mg, 0,28 mmol). El compuesto del título (90 mg, 79 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,59 - 0,70 (2H, m), 0,85 - 0,92 (2H, m), 1,92 - 1,99 (1H, m), 2,04 (2H, t), 2,77 (2H, t), 2,87 - 2,92 (2H, m), 2,99 (2H, s), 3,83 (2H, t), 4,05 (2H, dd), 4,26 (2H, dd), 4,82 (1H, quin), 7,61 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,38 (1H, br s) (N-H no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 412,1.

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-

diona

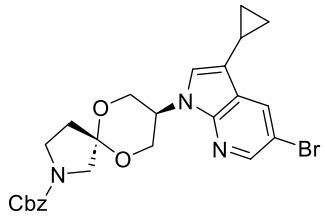


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 69e (20,6 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (0-50 % de MeCN en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (31,3 mg, 68,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ δ 0,62 - 0,69 (2H, m), 0,83 - 0,93 (2H, m), 1,21 - 1,35 (2H, m), 1,53 - 1,66 (1H, m), 1,82 (2H, br d), 1,90 - 2,00 (3H, m), 2,09 - 2,17 (4H, m), 2,32 (2H, br d), 2,57 - 2,70 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,83 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,23 - 3,30 (4H, m), 3,83 (2H, t), 4,04 (2H, br dd), 4,26 (2H, br dd), 4,35 (2H, br s), 4,79 - 4,85 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,44 (1H, dt), 6,49 (1H, dd), 6,84 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, s), 10,39 (1H, s), 13,83 - 14,53 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 898,5.

Ejemplo 70

Intermedio 70a:

(5*r*,8*r*)-8-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

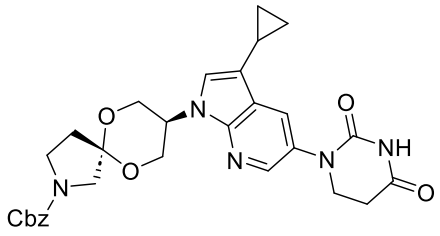


Preparado de manera análoga al Intermedio 64d partiendo del Intermedio 69b (480 mg, 1,54 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-75 % de EtOAc en hexanos) dio el isómero deseado que se eluyó primero de la columna. La purificación posterior mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (0,243 g, 30,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,61 - 0,67 (2H, m), 0,87 - 0,92 (2H, m), 1,94 - 2,02 (1H, m), 2,22 - 2,32 (2H, m), 3,39 - 3,50 (2H, m), 3,70 (2H, br d), 4,10 (2H, dd), 4,26 - 4,34 (2H, m), 4,77 - 4,85 (1H, m), 5,10 (2H, d),

7,30 - 7,42 (5H, m), 7,62 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 512,0.

Intermedio 70b:

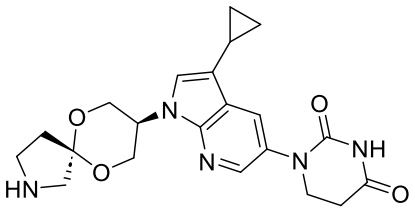
(5*r*,8*r*)-8-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 70a (223 mg, 0,44 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (149 mg, 62,8 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 - 0,69 (2H, m), 0,85 - 0,95 (2H, m), 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,26 - 2,34 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,39 - 3,53 (2H, m), 3,70 (2H, br d), 3,83 (2H, t), 4,13 (2H, dd), 4,25 - 4,34 (2H, m), 4,86 (1H, br d), 5,11 (2H, br d), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,39 (4H, br t), 7,62 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 546,1.

Intermedio 70c:

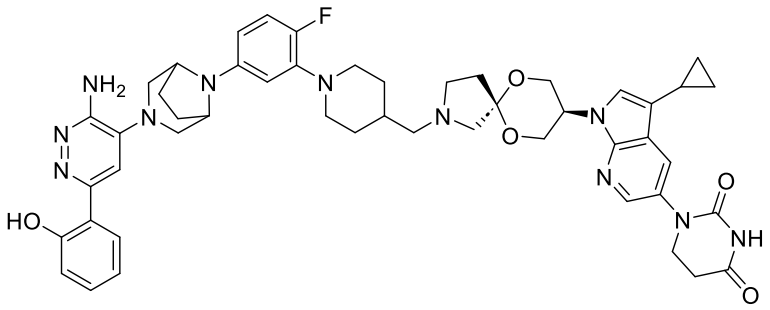
1-[3-ciclopropil-1-((5*r*,8*r*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 70b (149 mg, 0,27 mmol). El compuesto del título (108 mg, 96 %) se obtuvo como un sólido gris. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 - 0,69 (2H, m), 0,86 - 0,94 (2H, m), 1,90 - 1,99 (1H, m), 2,05 (2H, t), 2,77 (2H, t), 2,85 - 2,92 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,83 (2H, t), 4,09 (2H, dd), 4,16 - 4,24 (2H, m), 4,78 - 4,89 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 412,1.

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



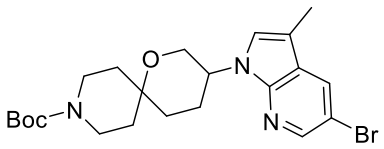
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 70c (20,6 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (28,2 mg, 61,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 - 0,69 (2H, m), 0,86 - 0,94 (2H, m), 1,22 - 1,35 (2H, m), 1,53 - 1,64 (1H, m), 1,82 (2H, br d), 1,91 - 2,01 (3H, m), 2,09 - 2,19 (4H, m), 2,32 (2H, br d), 2,56 - 2,71 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,84 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,25 - 3,31 (4H, m), 3,83 (2H, t), 4,10 (2H, br dd), 4,17 - 4,24 (2H, m), 4,35 (2H, br s), 4,79 - 4,87 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,44 (1H, dt), 6,46 - 6,52 (1H, m), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,89 - 7,93 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, d),

10,39 (1H, s), 13,59 - 14,61 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 898,5.

Ejemplo 71

Intermedio 71a:

3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (366 mg, 1,73 mmol) y *terc*-butil-3-hidroxi-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato (470 mg, 1,73 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-25 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (241 mg, 30,0 %) como una película seca incolora. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (9H, s), 1,51 - 1,60 (2H, m), 1,62 - 1,75 (2H, m), 1,84 (1H, br d), 2,01 - 2,13 (1H, m), 2,13 - 2,28 (2H, m), 2,29 (2H, d), 2,31 - 2,33 (1H, m), 3,12 - 3,27 (2H, m), 3,73 -

4,00 (4H, m), 4,75 - 4,86 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,31 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 464,2.

Intermedio 71b:

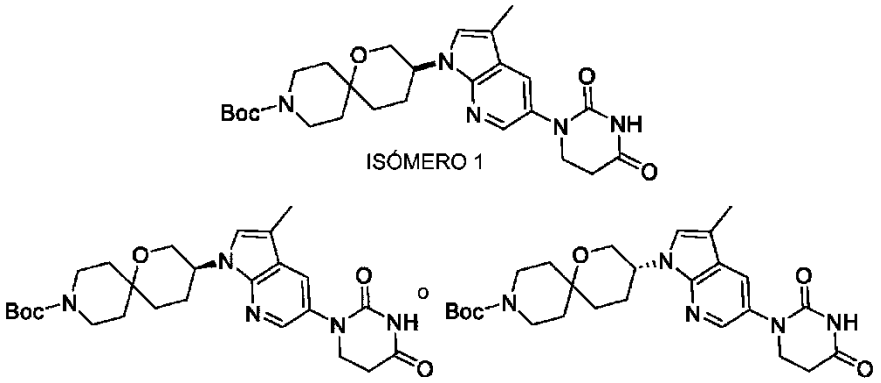
rel-(3*S**)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 71a (0,216 g, 0,47 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio material racémico. Este material se purificó mediante SFC quiral (columna: ChiralPAK IH, 4,6*150 mm, 5 µm Fase Móvil: Fase A: 100 % de CO_2, metanol Fase B con 0,2 % de NH_4OH, gradiente: Fase B, 10 % a 60 % de 0 a 5,0 minutos con 60 % de retención hasta 5,90 minutos y 60 % a 10 % de 5,90 minutos a 6,00 minutos, tasa de flujo: 4,0 ml/min, diluyente: DCM) para dar el compuesto del título que se eluyó primero de la columna (48 mg, 20 %) en forma de película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,43 - 1,57 (2H, m), 1,58 - 1,68 (2H, m), 1,75 (1H, dt), 1,86 - 1,94 (1H, m), 2,26 (3H, d), 2,27 - 2,33 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,96 - 3,16 (2H, m), 3,59 - 3,70 (2H, m), 3,74 - 3,89 (4H, m), 4,71 - 4,79 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 498,5.

Intermedio 71c:

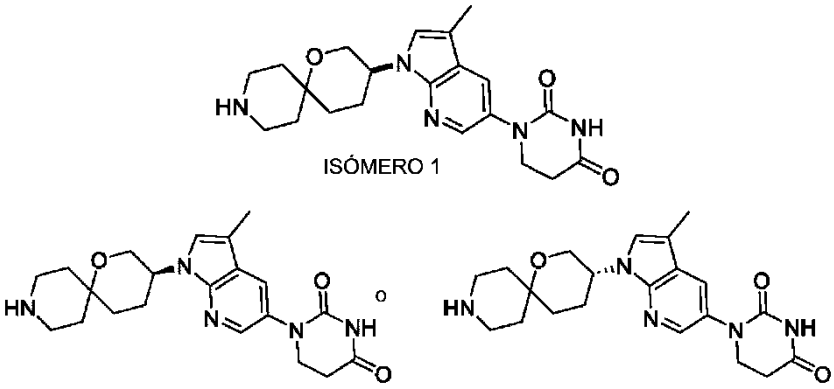
1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 71b (48 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (30 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 398,1.

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

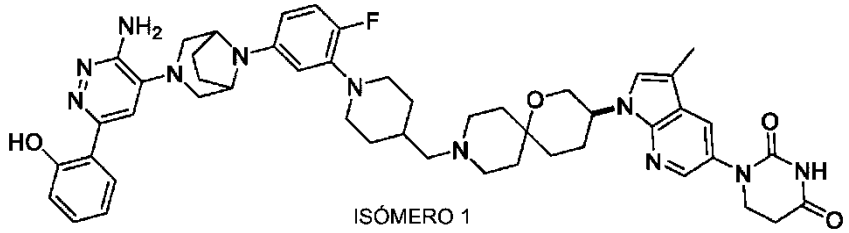
(ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

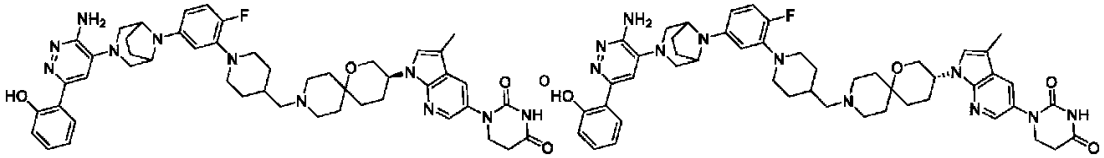
1-[3-metil-1-[(3*S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



ISÓMERO 1



Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (37,7 mg, 0,075 mmol) y el Intermedio 71c

(29,8 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (44,4 mg, 64,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 - 1,32 (2H, m), 1,54 - 1,85 (8H, m), 1,87 - 2,00 (3H, m), 2,13 (2H, br d), 2,20 - 2,39 (8H, m), 2,65 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,24 - 3,38 (6H, m), 3,71 - 3,89 (5H, m), 4,35 (2H, br s), 4,73 (1H, dt), 5,94 (2H, s), 6,40 - 6,52 (2H, m), 6,83 - 6,96 (3H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,88 - 7,94 (2H, m), 8,19 (1H, s), 10,38 (1H, s), 13,36 - 14,81 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 884,6.

Ejemplo 72

Intermedio 72a:

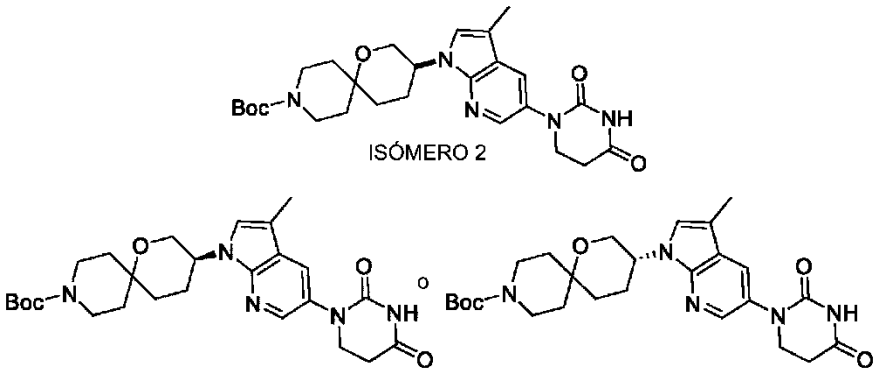
rel-(3*S**)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

o

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 71a (0,216 g, 0,47 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio material racémico. Este material se purificó mediante SFC quiral (columna: ChiralPAK IH, 4,6*150 mm, 5 µm Fase Móvil: Fase A: 100 % de CO_2, metanol Fase B con 0,2 % de NH_4OH, gradiente: Fase B, 10 % a 60 % de 0 a 5,0 minutos con 60 % de retención hasta 5,90 minutos y 60 % a 10 % de 5,90 minutos a 6,00 minutos, tasa de flujo: 4,0 ml/min, diluyente: DCM) para dar el compuesto del título que eluyó en segundo lugar de la columna (48 mg, 20 %) como película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,43 - 1,57

(2H, m), 1,58 - 1,68 (2H, m), 1,75 (1H, dt), 1,86 - 1,94 (1H, m), 2,26 (3H, d), 2,27 - 2,33 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,96 - 3,16 (2H, m), 3,59 - 3,70 (2H, m), 3,74 - 3,89 (4H, m), 4,71 - 4,79 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 498,5.

Intermedio 72b:

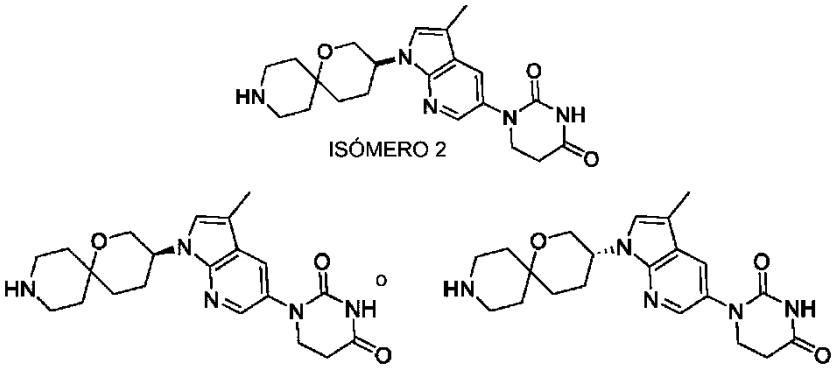
1-[3-metil-1-[*rel*-(3*S**)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 72a (48 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (38 mg, 99 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 398,1

1-[3-metil-1-[*rel*-(3*R**)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

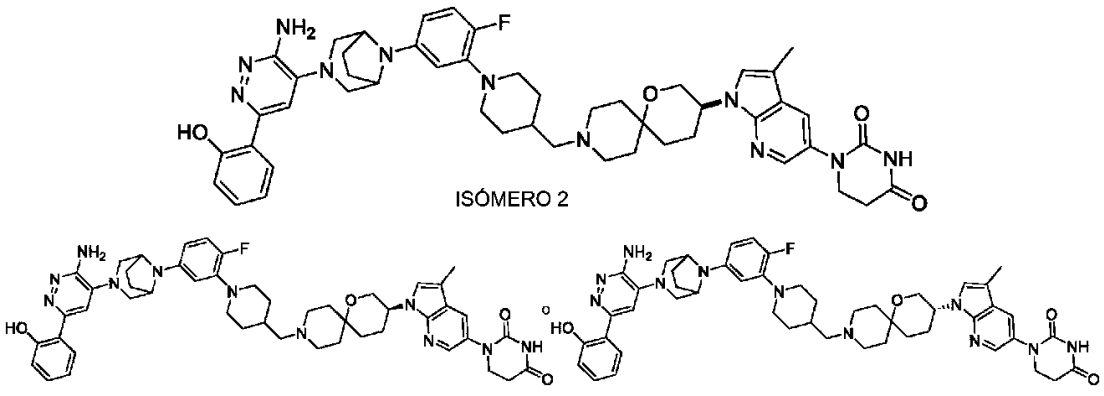
(ISÓMERO 2)

[*configuración absoluta aun no confirmada]

1-[3-metil-1-[(3*S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[3-metil-1-[(3*R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



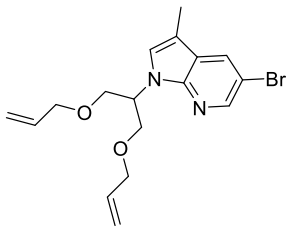
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (50,3 mg, 0,1 mmol) y el Intermedio 72b (39,7 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (56,0 mg,

61,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 - 1,32 (2H, m), 1,53 - 1,81 (8H, m), 1,85 - 2,00 (3H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,21 - 2,39 (9H, m), 2,65 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,26 - 3,34 (6H, m), 3,74 (1H, br dd), 3,79 - 3,86 (3H, m), 4,35 (2H, br s), 4,73 (1H, tt), 5,94 (2H, s), 6,41 - 6,51 (2H, m), 6,84 - 6,95 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,88 - 7,92 (2H, m), 8,19 (1H, s), 10,38 (1H, s), 13,01 - 15,01 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 884,6.

Ejemplo 73

Intermedio 73a:

1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina

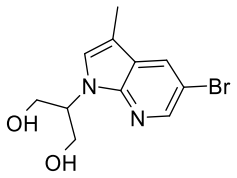


Preparado de manera análoga al Intermedio 64a partiendo de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (5 g, 23,69 mmol) y 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (6,24 ml, 35,53 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de

elución: 0-20 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (7,458 g, 86 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,23 (3H, d), 3,73 - 3,77 (2H, m), 3,79 - 3,84 (2H, m), 3,86 - 3,94 (4H, m), 5,05 - 5,15 (5H, m), 5,77 (2H, ddt), 7,46 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 365,3.

Intermedio 73b:

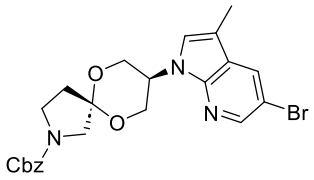
2-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol



Preparado de manera análoga al Intermedio 64b partiendo del Intermedio 73a (2,775 g, 7,60 mmol). La trituración con (2:1) DCM/hexanos y después la trituración con Et_2O dio el compuesto del título (1,734 g, 80 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): 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 73c:

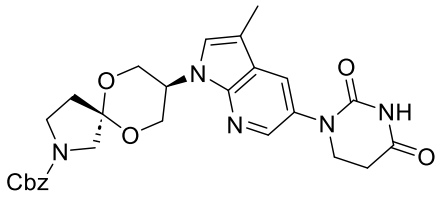
(5*r*,8*r*)-8-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Se cargó un vial con el Intermedio 73b (0,635 g, 2,23 mmol), 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (0,976 g, 4,45 mmol), $TsOH \cdot H_2O$ (0,127 g, 0,67 mmol) y tolueno (12 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 22 h. Se añadió una porción adicional de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (0,976 g, 4,45 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (0,127 g, 0,67 mmol), y la reacción se agitó a 110 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con DCM, lavó con salmuera, secó con Na_2SO_4, y concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-30 % de MeOH) dio el compuesto del título que se eluyó primero de la columna (107 mg, 10 %) como una película marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,21 - 2,31 (5H, m), 3,37 - 3,52 (2H, m), 3,73 (2H, br d), 4,08 (2H, dd), 4,30 - 4,39 (2H, m), 4,82 (1H, br s), 5,11 (2H, d), 7,30 - 7,36 (1H, m), 7,37 - 7,43 (4H, m), 7,73 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,29 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 486,0.

Intermedio 73d:

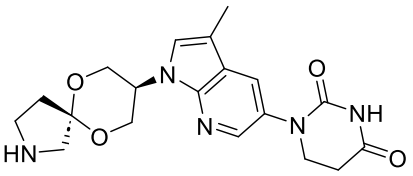
(5*r*,8*r*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 73c (107 mg, 0,22 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (71,8 mg, 62,8 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,29 (2H, t), 2,33 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,59 (2H, dt), 3,78 (1H, s), 3,86 (1H, s), 3,91 (2H, t), 4,15 - 4,24 (2H, m), 4,25 - 4,38 (2H, m), 4,91 (1H, br s), 5,17 (2H, s), 7,30 - 7,43 (5H, m), 7,58 - 7,70 (1H, m), 7,71 - 7,84 (2H, m), 8,20 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 520,1.

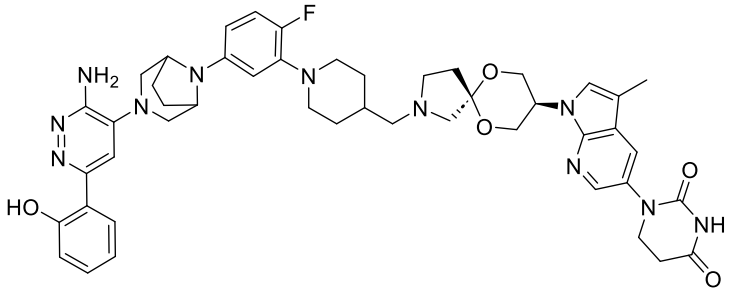
Intermedio 73e:

1-[1-((5*r*,8*r*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 73d (72 mg, 0,14 mmol). El compuesto del título (52 mg, 98 %) se obtuvo como un sólido gris. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 386,1.

1-[1-[(5*r*,8*r*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

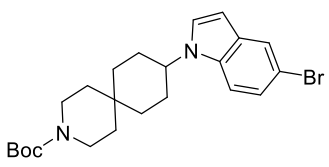


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (60,3 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 73e (54,0 mg, 0,14 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (41,8 mg, 39,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 - 1,34 (2H, m), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,82 (2H, br d), 1,91 - 2,00 (2H, m), 2,10 - 2,17 (4H, m), 2,28 (3H, d), 2,33 (2H, br d), 2,60 (2H, br t), 2,66 (2H, br t), 2,77 (2H, t), 2,86 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,82 (2H, t), 4,08 (2H, br dd), 4,25 (2H, br dd), 4,35 (2H, br s), 4,83 (1H, quin), 5,94 (2H, s), 6,43 (1H, dt), 6,49 (1H, dd), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,89 - 7,95 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,19 - 14,98 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 872,5.

Ejemplo 74

Intermedio 74a:

9-(5-bromoindol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

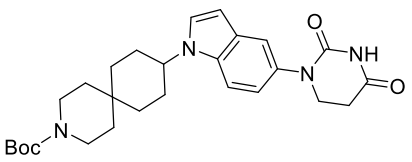


Preparado de manera análoga al Intermedio 2a partiendo de 5-bromo-1 *H*-indol (0,588 g, 3 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1,616 g, 6,00 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,282 g, 95 %) como una película seca incolora. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,26 - 1,32 (2H, m), 1,33 - 1,39 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,57 - 1,62 (2H, m), 1,71 - 1,84 (4H, m), 1,85 - 1,96 (2H, m), 3,31 - 3,37 (4H, m), 4,34 (1H, tt), 6,44 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 447,1.

Intermedio 74b:

9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

de *terc*-butilo

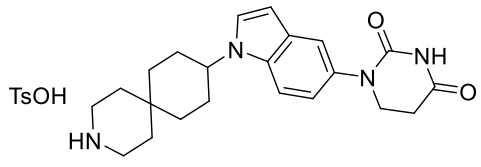


Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 74a (1,002 g, 2,24 mmol). La

trituración con EtOAc/hexanos (1:1) seguida de la trituración con agua dio el compuesto del título (0,881 g, 82 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,29 - 1,40 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,58 - 1,64 (2H, m), 1,73 - 1,88 (4H, m), 1,89 - 1,99 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,33 - 3,37 (4H, m), 3,77 (2H, t), 4,35 (1H, br t), 6,45 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,59 (1H, br d), 10,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 481,3.

Intermedio 74c:

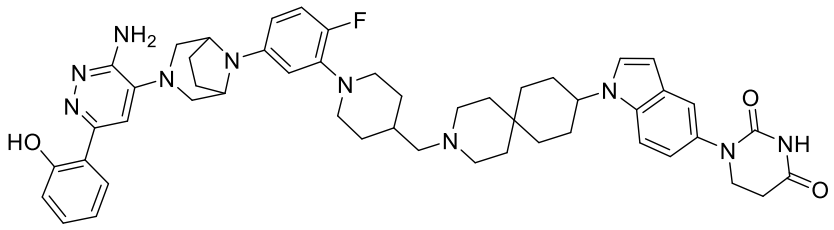
1-[1-(3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se cargó un vial con Intermedio 74b (240 mg, 0,5 mmol) y TsoH·H_2O (105 mg, 0,55 mmol) y MeCN (2,5 ml). La suspensión se agitó a 70 °C durante 19,5 h Después de enfriar a t.a., la reacción se diluyó con Et_2O. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con Et_2O y se secó para dar el compuesto del título (208 mg, 73,0 %) como un sólido gris en forma de la sal de TsOH. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,38 - 1,48 (2H, m), 1,50 - 1,60 (2H, m),

1,77 - 1,97 (8H, m), 2,30 (3H, s), 2,73 (2H, t), 3,09 (4H, br s), 3,77 (2H, t), 4,31 - 4,43 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,13 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,49 - 7,55 (3H, m), 7,59 (1H, d), 8,33 (2H, br s), 10,26 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 381,4.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



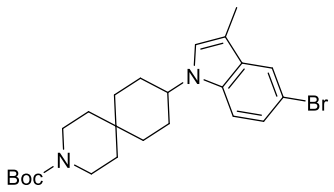
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (50,3 mg, 0,1 mmol) y el Intermedio 74c (62,7 mg, 0,11 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (49,2 mg, 56,7 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,25 - 1,30 (2H, m), 1,31 - 1,45 (4H, m), 1,58 - 1,71 (3H, m), 1,73 - 1,85 (6H, m), 1,87 - 1,99 (4H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,20 (2H, br d), 2,30 - 2,40 (4H, m), 2,65 (2H, br t), 2,73 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,34

- 3,39 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,28 - 4,40 (3H, m), 5,94 (2H, s), 6,39 - 6,52 (3H, m), 6,83 - 6,96 (3H, m), 7,07 (1H, dd), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,42 - 7,48 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,89 - 7,93 (1H, m), 10,25 (1H, s), 14,17 (1H, br s; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 867,6.

Ejemplo 75

Intermedio 75a:

9-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo

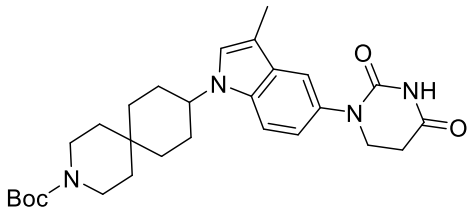


Preparado de manera análoga al Intermedio 2a partiendo 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (630 mg, 3 mmol) y 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1616 mg, 6,00 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (846 mg, 61,1 %) como una película seca incolora. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 - 1,44 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,59 - 1,68 (2H, m), 1,83 - 1,95 (6H, m), 2,24 - 2,32 (3H, m), 3,38 - 3,47 (4H, m), 4,09 - 4,16 (1H, m),

6,99 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,24 - 7,27 (1H, m), 7,68 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 461,1.

Intermedio 75b:

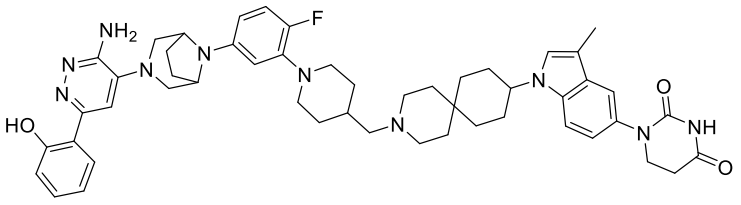
9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 75a (0,846 g, 1,83 mmol). La trituración con EtOAc/hexanos (1:1) seguida de la trituración con agua dio el compuesto del título (0,711 g, 78 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,24 - 1,40 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,56 - 1,64 (2H, m), 1,74 (2H, br d), 1,79 - 1,97 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,73 (2H, t), 3,32 - 3,37 (4H, m), 3,77 (2H, t), 4,28 (1H, tt), 7,05 (1H, dd), 7,32 - 7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d), 10,24 (1H, br s).; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 495,4.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

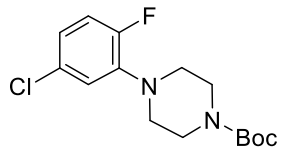


Preparado de manera análoga al Ejemplo 39 partiendo del Intermedio 11g (63,3 mg, 0,1 mmol) y el Intermedio 75b (59,4 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución 0-50 % de MeCN en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (26,6 mg, 30,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 - 1,29 (2H, m), 1,30 - 1,41 (4H, m), 1,59 - 1,70 (3H, m), 1,70 - 1,83 (6H, m), 1,83 - 1,91 (2H, m), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,20 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,31 - 2,42 (4H, m), 2,64 (2H, br t), 2,73 (2H, t), 3,11 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,37 - 3,41 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,26 (1H, br t), 4,35 (2H, br s), 5,94 (2H, s), 6,41 - 6,50 (2H, m), 6,84 - 6,96 (3H, m), 7,04 (1H, dd), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,35 - 7,40 (2H, m), 7,41 - 7,50 (2H, m), 7,91 (1H, dd), 10,24 (1H, s), 13,75 - 14,57 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 881,6.

Ejemplo 76

Intermedio 76a:

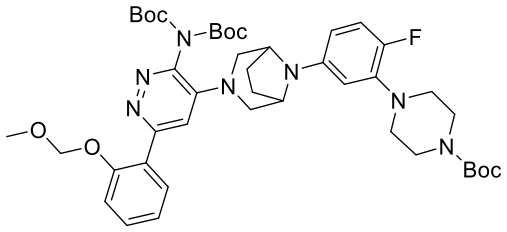
4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un vial se cargó con $Pd_2(dba)_3$ (0,229 g, 0,25 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,931 g, 5 mmol), Cs_2CO_3 (4,89 g, 15,00 mmol), 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (0,609 ml, 5,00 mmol), BINAP (0,311 g, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (24 ml). La reacción se roció con N_2 y se calentó a 100 °C durante 19 h. Después de enfriar a t.a. la reacción se filtró a través de celite®, eluyendo con DCM y EtOAc y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,429 g, 91 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 2,93 - 3,00 (4H, m), 3,39 - 3,49 (4H, m), 6,99 - 7,05 (2H, m), 7,17 (1H, dd; *m/z* (ES$^+$) $[M-t\text{Bu}+2H]^+$ = 259,2.

Intermedio 76b:

4-[5-[3-[3-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

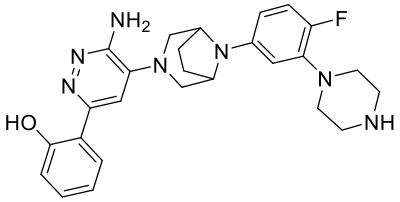


Se cargó un vial con Intermedio 25d (2,383 g, 4,4 mmol), Intermedio 76a (1,385 g, 4,40 mmol), Cs_2CO_3 (4,30 g, 13,20 mmol), RuPhos Pd G3 (368 mg, 0,44 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La reacción se roció con N_2 y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió una segunda porción de RuPhos Pd G3 (368 mg, 0,44 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 h adicionales. Después de enfriar a t.a. la reacción se filtró a través de celite®, eluyendo con DCM y EtOAc y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (714 mg, 19,79 %) como una película seca marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,35 - 1,46 (27H, m), 1,80 - 1,89 (2H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,90 - 2,97 (3H, m), 3,22 - 3,34 (8H, m), 3,37 - 3,51 (4H, m),

4,41 (2H, br s), 5,22 (2H, s), 6,49 - 6,55 (2H, m), 6,96 (1H, dd), 7,12 - 7,19 (1H, m), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,46 (1H, t), 7,51 (1H, s), 7,70 - 7,76 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 820,9.

Intermedio 76c:

2-[6-amino-5-[8-(4-fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazina-3-il]fenol

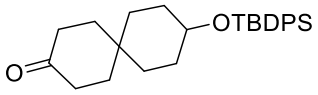


Se cargó un matraz con Intermedio 76b (0,613 g, 0,75 mmol), DCM (6 ml) y TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. 3 h en la rotovap jalando un ligero vacío de 750 mbar para eliminar el formaldehído generado durante la reacción. La reacción se concentró entonces completamente al vacío. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 40-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (42 mg, 11,8 %) como una película seca blanquecina. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,03 - 2,10 (2H, m), 2,16 -

2,23 (2H, m), 3,10 (8H, s), 3,23 - 3,34 (4H, m), 4,31 (2H, br s), 4,90 (2H, s), 6,36 - 6,48 (2H, m), 6,87 - 6,99 (2H, m), 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,26 - 7,29 (2H, m), 7,53 - 7,59 (1H, m) (N-H y O-H no observados); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 476,2.

Intermedio 76d:

9-[*terc*-butil(difenil)silil]oxiespiro[5.5]undecan-3-ona

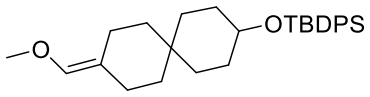


Se cargó un vial con 9-hidroxiespiro[5.5]undecan-3-ona (963 mg, 5,28 mmol), imidazol (540 mg, 7,93 mmol) y DCM (20 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (1,511 ml, 5,81 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y después se calentó a t.a. Después de 2,5 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1M. Lo acuoso se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de $NaHCO_3$ ac. sat., salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante FCS (0-15 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2142 mg, 96 %) como un aceite viscoso incoloro. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,10 (9H, s), 1,19 - 1,27 (2H, m), 1,53 - 1,69 (6H, m), 1,71 - 1,78 (2H, m), 1,80 (2H, t), 2,32 (4H, dt),

3,75 - 3,83 (1H, m), 7,36 - 7,43 (4H, m), 7,42 - 7,48 (2H, m), 7,65 - 7,75 (4H, m).; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 421,3.

Intermedio 76e:

terc-butil-[3-(metoximetileno)espiro[5.5]undecan-9-il]oxi-difenil-silano

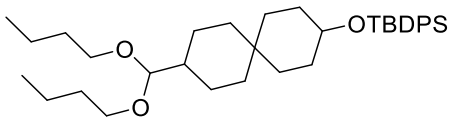


Se cargó un matraz con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,96 g, 14,46 mmol). El matraz se rellenó con N_2, se añadió THF (15 ml) y la reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de KO*t*Bu (14,46 ml, 14,46 mmol, 1M en THF) durante 5 minutos. La solución se agitó a -78 °C durante 5 min y después a t.a. durante 10 min. Un segundo matraz se cargó con el Intermedio 76d (2,028 g, 4,82 mmol) y THF (10 ml) bajo N_2. La mezcla se enfrió a -78 °C y la solución del reactivo de Wittig se añadió gota a gota durante 15 minutos. La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se preparó un segundo lote de reactivo de Wittig a partir de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,96 g, 14,46 mmol), solución de KOtBu (14,46 ml, 14,46 mmol, 1M en THF) y THF (15 ml) siguiendo el mismo procedimiento

anterior. El segundo lote de reactivo de Wittig se añadió gota a gota durante 15 minutos y la reacción se agitó a -78 °C a 10 min, se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–15 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,998 g, 92 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,01 - 1,08 (2H, m), 1,09 (9H, s), 1,25 (2H, td), 1,43 - 1,47 (2H, m), 1,50 - 1,59 (4H, m), 1,61 - 1,67 (2H, m), 1,90 - 1,97 (2H, m), 2,13 - 2,21 (2H, m), 3,54 (3H, d), 3,68 - 3,75 (1H, m), 5,76 (1H, d), 7,36 - 7,46 (6H, m), 7,69 - 7,73 (4H, m).

Intermedio 76f:

terc-butil-[9-(dibutoximetil)espiro[5.5]undecan-3-il]oxi-difenil-silano

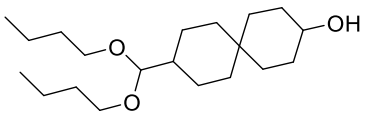


Se cargó un vial con Intermedio 76e (1,9984 g, 4,45 mmol), $TsOH \cdot H_2O$ (0,085 g, 0,45 mmol) y butan-1-ol (20 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 17 h y la reacción se concentró al vacío. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–12 % de EtOAc en hexanos) dio

el compuesto del título (2,077 g, 83 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,92 - 0,96 (6H, m), 0,99 - 1,05 (2H, m), 1,08 (9H, s), 1,12 - 1,20 (2H, m), 1,36 - 1,44 (6H, m), 1,50 - 1,65 (12H, m), 1,67 - 1,83 (2H, m), 1,85 - 1,93 (1H, m), 3,42 (2H, dtd), 3,60 (2H, dq), 3,69 - 3,76 (1H, m), 4,14 (1H, d), 7,36 - 7,40 (4H, m), 7,42 - 7,46 (2H, m), 7,66 - 7,71 (4H, m).

Intermedio 76g:

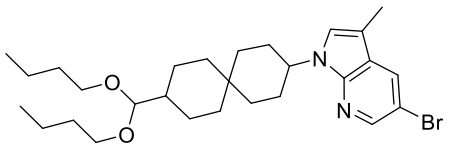
9-(dibutoximetil)espiro[5.5]undecan-3-ol



Se cargó un vial con Intermedio 76f (1,8381 g, 3,25 mmol) y THF (5 ml). Se añadió solución de TBAF (16,27 ml, 16,27 mmol, 1M en THF) y la reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h después se enfrió a t.a. y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,948 g, 89 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,94 (6H, td), 0,89 - 0,90 (1H, m), 0,97 - 1,08 (1H, m), 1,09 - 1,26 (5H, m), 1,33 - 1,66 (17H, m), 1,68 - 1,78 (1H, m), 1,79 - 1,97 (1H, m), 3,42 (2H, dt), 3,55 - 3,69 (2H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m) (O-H no observado).

Intermedio 76h:

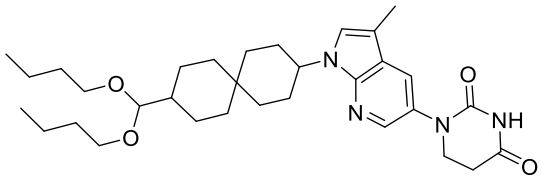
5-bromo-1-[9-(dibutoximetil)espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo del Intermedio 76g (0,807 g, 2,47 mmol), 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,522 g, 2,47 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–25 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,380 g, 29,6 %) como un aceite incoloro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 519,3.

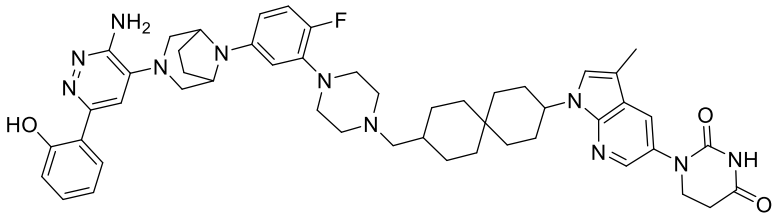
Intermedio 76i:

1-[1-[9-(dibutoximetil)espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 76 h (353 mg, 0,68 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (225 mg, 59,8 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,89 (6H, td), 1,08 - 1,18 (3H, m), 1,18 - 1,26 (2H, m), 1,31 - 1,38 (5H, m), 1,41 - 1,62 (10H, m), 1,69 (2H, br d), 1,87 - 1,98 (1H, m), 1,99 - 2,11 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,76 (2H, t), 3,35 - 3,41 (2H, m), 3,50 - 3,58 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,17 (1H, d), 4,54 - 4,63 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 553,5.

1-[1-[9-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



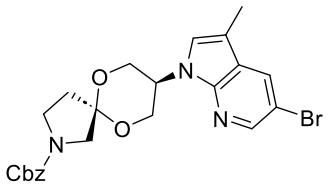
Se cargó un vial con Intermedio 76i (27,6 mg, 0,05 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min. y después se concentró. El residuo crudo se suspendió en Et_2O, se sonicó y se concentró. A este residuo se le añadió el Intermedio 76c (23,78 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (0,2 ml) inmediatamente seguido de $Na(OAc)_3BH$ (21,19 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 15 minutos. Después, la reacción se diluyó con DMSO y después se concentró para eliminar los volátiles. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (22,0 mg, 49,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,96 - 1,18 (4H, m), 1,22 - 1,31 (1H, m), 1,32 - 1,38 (1H, m), 1,42 - 1,56 (3H, m), 1,58 - 1,75 (4H, m), 1,86 - 1,99 (3H, m), 2,00 - 2,24 (7H, m), 2,25 (3H, s), 2,46 - 2,50 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,97 - 3,07 (4H, m), 3,11 (2H, br d), 3,24 - 3,27 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,37 (2H, br s), 4,53 - 4,66 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,42 - 6,51 (2H, m), 6,83 - 6,90 (2H, m), 6,94 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,89 - 7,95 (1H, m), 8,17 (1H, d),

10,37 (1H, s), 13,87 - 14,47 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 882,6.

Ejemplo 77

Intermedio 77a:

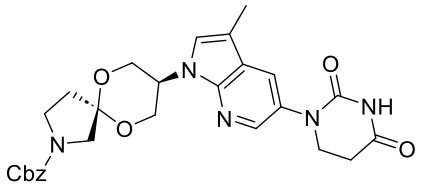
(5*s*,8*s*)-8-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 73c partiendo del Intermedio 73b (0,635 g, 2,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-30 % de MeOH) dio el compuesto del título que eluyó segundo de la columna (77 mg, 7 %) como una película marrón. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,27 (3H, d), 2,31 - 2,39 (2H, m), 3,40 - 3,52 (2H, m), 3,64 (2H, br d), 4,07 (2H, dd), 4,30 - 4,41 (2H, m), 4,80 - 4,87 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,30 - 7,35 (1H, m), 7,36 - 7,41 (4H, m), 7,75 (1H, br d), 8,21 (1H, d), 8,28 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 486,0.

Intermedio 77b:

(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

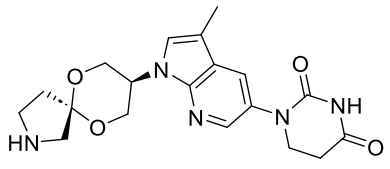


Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 77a (77 mg, 0,16 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-80 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (31,0 mg, 37,7 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,29 - 2,42 (5H, m), 2,92 (2H, t), 3,57 - 3,69 (2H, m), 3,74 (1H, s), 3,81 (1H, s), 3,93 (2H, t), 4,13 - 4,24 (2H, m), 4,29 - 4,44 (2H, m), 4,89 - 5,03 (1H, m), 5,18 (2H, s), 7,32 - 7,45 (5H, m), 7,51 - 7,61 (2H, m), 7,81 (1H, d), 8,21 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 520,2.

Intermedio 77c:

1-[1-((5*s*,8*s*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-

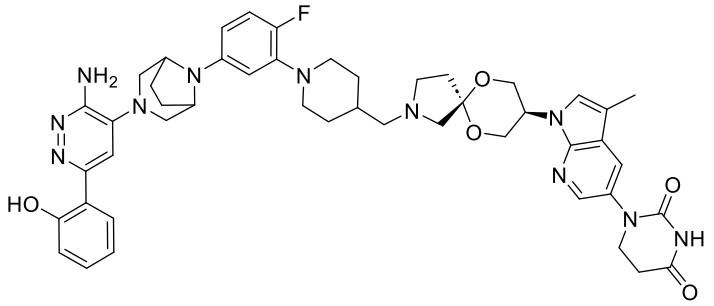
il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 77b (31 mg, 0,06 mmol). El compuesto del título (22 mg, 96 %) se obtuvo como un sólido gris. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 386,1.

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-

diona

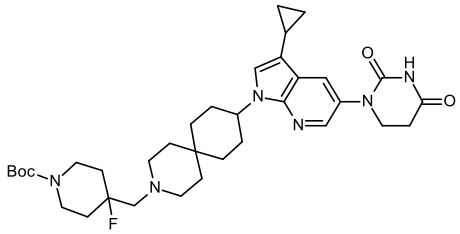


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (30,2 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 77c (23 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (24,2 mg, 45,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 - 1,36 (2H, m), 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,82 (2H, br d), 1,90 - 1,98 (2H, m), 2,10 - 2,18 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,58 - 2,73 (4H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,24 - 3,29 (4H, m), 3,82 (2H, t), 4,03 (2H, br dd), 4,26 - 4,44 (4H, m), 4,83 (1H, br t), 5,94 (2H, s), 6,44 (1H, dt), 6,46 - 6,52 (1H, m), 6,82 - 6,90 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,90 - 7,95 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,96 - 14,41 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 872,5.

Ejemplo 78

Intermedio 78a:

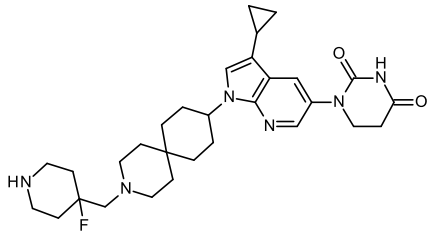
4-[[9-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 25f a partir del Intermedio 25e (535 mg, 1,20 mmol) y el Intermedio 36a (422 mg, 1 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos, después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (392 mg, 61,6 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,59 - 0,65 (2H, m), 0,86 - 0,91 (2H, m), 1,32 - 1,38 (2H, m), 1,39 - 1,43 (2H, m), 1,43 - 1,47 (9H, m), 1,55 - 1,65 (2H, m), 1,67 - 1,73 (2H, m), 1,78 - 1,94 (10H, m), 2,48 - 2,55 (5H, m), 2,83 - 2,88 (2H, m), 3,02 - 3,17 (2H, m), 3,79 - 3,90 (4H, m), 4,65 (1H, br d), 7,09 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,17 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 637,8.

Intermedio 78b:

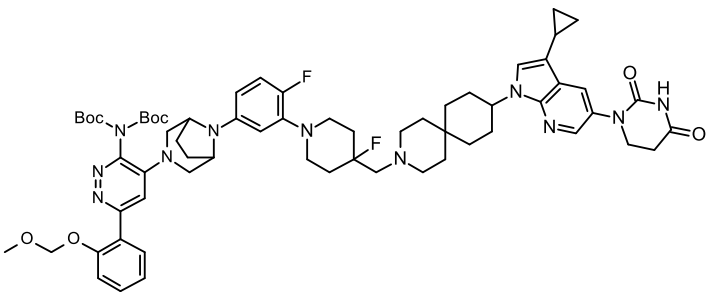
1-[3-ciclopropil-1-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 78a (401 mg, 0,63 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (309 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 537,6

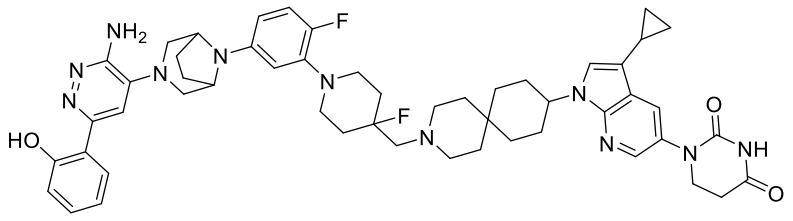
Intermedio 78c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[9-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con Intermedio 78c (0,081 g, 0,15 mmol), Intermedio 57a (0,101 g, 0,15 mmol), K_2CO_3 (0,062 g, 0,45 mmol), Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (0,025 g, 0,03 mmol) y dioxano (1,5 ml). El vial se roció con N_2 y se calentó a 100 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® eluyendo con EtOAc/DCM y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano, después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,054 g, 31,0 %) como una película seca marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1171,1.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



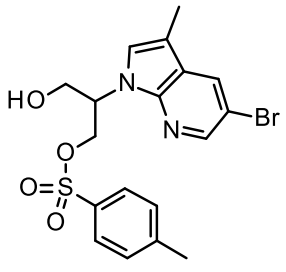
Se cargó un vial con Intermedio 78c (54 mg, 0,05 mmol) y CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió HCl (4N en dioxano,

1 ml, 4,00 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 50-100 % de CH_3CN en H_2O con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (22,0 mg, 51,5 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,60 - 0,68 (2H, m), 0,79 - 0,89 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 1,37 (2H, br s), 1,57 - 1,73 (4H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,84 - 2,03 (8H, m), 2,12 (2H, br d), 2,51 - 2,71 (3H, m), 2,75 (2H, t), 2,86 - 2,99 (2H, m), 3,06 - 3,13 (2H, m), 3,16 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,36 (2H, br s), 4,57 (1H, br t), 5,92 (2H, s), 6,44 (1H, dt), 6,48 - 6,59 (1H, m), 6,78 - 6,88 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,47 (2H, d), 7,85 - 7,97 (2H, m), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,15 (1H, br s), 3 protones fusionados bajo DMSO; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 926,9.

Ejemplo 79

Intermedio 79a:

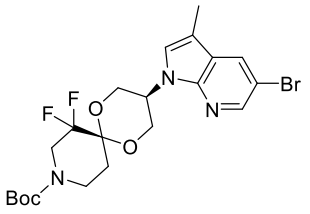
[2-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-3-hidroxi-propil] 4-Metilbencenosulfonato



Una mezcla de Intermedio 73b (1,29 g, 4,52 mmol), cloruro de 4-metilbencenoesulfonilo (1,294 g, 6,79 mmol), 4,4,4-trifluoro-1-fenilbutan-1,3-diona (0,196 g, 0,90 mmol), cloruro de hierro(III) (73 mg, 0,45 mmol) y base de Hunig (1,5 ml, 8,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) fue agitado a t.a. durante 2h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-50 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,610 g, 81 %) como un sólido gris claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ 2,24 (3H, d), 2,37 (3H, s), 4,03 - 4,05 (1H, m), 4,05 - 4,07 (1H, m), 4,42 - 4,47 (1H, m), 4,47 - 4,53 (1H, m), 4,55 - 4,61 (1H, m), 4,91 (1H, dd), 6,98 (1H, s), 7,05 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,94 (1H, d), 8,08 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 439,2.

Intermedio 79b:

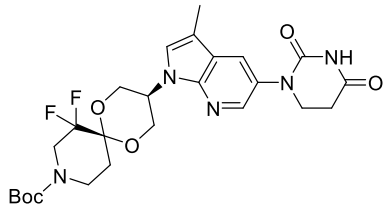
(3*s*,6*s*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió KO*t*Bu (1M en THF, 9 ml, 9,00 mmol) a una solución agitada del Intermedio 79a (1,47 g, 3,35 mmol) y 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,361 g, 10,04 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. LCMS mostró isómeros cis y trans. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NH_4Cl. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-40 % de EtOAc en Hexano) dio el compuesto del título (0,584 g, 34,7 %) que eluyó en segundo lugar de la columna. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45 - 1,47 (9H, m), 2,20 (2H, br s), 2,29 (3H, s), 3,48 - 3,56 (2H, m), 3,79 (2H, br t), 4,14 (3H, br d), 4,44 (2H, br d), 5,00 (1H, br s), 7,74 (1H, s), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 502,3.

Intermedio 79c:

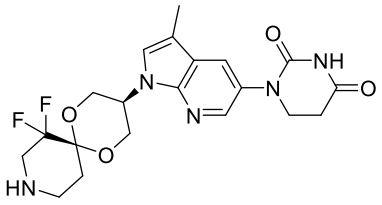
(3*s*,6*s*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 79b (0,485 g, 0,97 mmol). La purificación FSC (gradiente de elución: 0–100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0–20 % de MeOH en EtOAc) dio compuesto del título (0,220 g 42,5 %) como un sólido marrón. 1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45 - 1,48 (9H, m), 2,20 (2H, br s), 2,32 (3H, s), 2,85 (2H, t), 3,53 (2H, br t), 3,73 - 3,86 (2H, m), 3,88 (2H, t), 4,16 (2H, br d), 4,45 (2H, br d), 5,07 (1H, br s), 7,50 (1H, s), 7,77 - 7,81 (2H, m), 8,17 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 536,7.

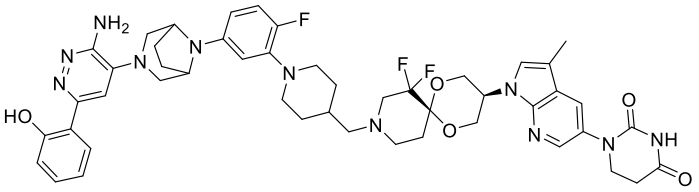
Intermedio 79d:

1-[1-((3*s*,6*s*)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 79c (220 mg, 0,41 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N de NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (175 mg, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,08 - 2,24 (2H, m), 2,39 - 2,46 (1H, m), 2,65 - 2,73 (2H, m), 2,73 - 2,79 (2H, m), 2,94 (2H, td), 3,27 - 3,33 (3H, m), 3,80 (2H, t), 3,96 (2H, br d), 4,52 - 4,60 (2H, m), 4,87 (1H, br s), 7,81 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,37 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 436,6.

1-[1-[(3*s*,6*s*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

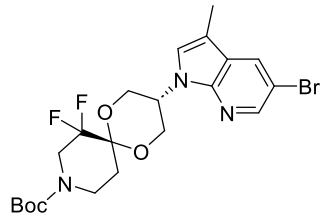


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (12,5 mg, 0,025 mmol) y el Intermedio 79d (10,9 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (10,0 mg, 43,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 - 1,30 (2H, m), 1,58 - 1,70 (1H, m), 1,77 (2H, br d), 1,91 - 1,97 (2H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,26 - 2,28 (3H, m), 2,28 - 2,33 (2H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,70 - 2,80 (4H, m), 3,09 (2H, br d), 3,18 - 3,28 (4H, m), 3,32 - 3,41 (4H, m), 3,80 (2H, t), 3,98 (2H, br d), 4,34 (2H, br s), 4,57 (2H, br d), 4,88 (1H, br s), 5,92 (2H, s), 6,40 - 6,49 (2H, m), 6,84 - 6,98 (3H, m), 7,22 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,88 - 7,94 (2H, m), 8,18(1H, d), 10,37 (1H, s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 923,0.

Ejemplo 80

Intermedio 80a:

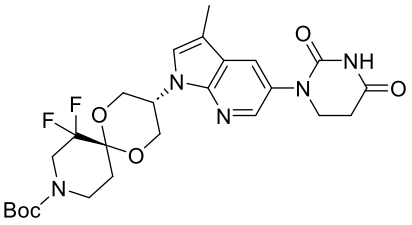
(3*r*,6*r*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga como Intermedio 79b partiendo del Intermedio 79a (1,47 g, 3,35 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-40 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (0,825 g, 49,1 %) que eluyó primero de la columna. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45 (9H, s), 2,04 (2H, br s), 2,29 (3H, d), 3,49 - 3,56 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,27 (2H, dd), 4,56 (2H, br d), 4,95 (1H, t), 7,42 (1H, s), 8,00 (1H, d), 8,26 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 502,3.

Intermedio 80b:

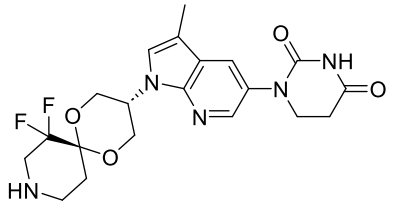
(3*r*,6*r*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 80a (0,485 g, 0,97 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos y después 0-20 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,425 g, 48,3 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45 - 1,47 (9H, m), 2,07 (2H, br s), 2,32 (3H, s), 2,85 (2H, t), 3,47 - 3,59 (2H, m), 3,71 - 3,84 (2H, m), 3,87 (2H, t), 4,32 (2H, dd), 4,55 (2H, br d), 5,00 (1H, br t), 7,45 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,19 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 536,6.

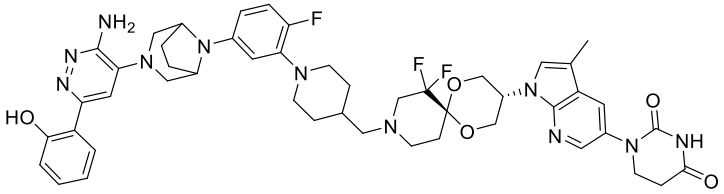
Intermedio 80c:

1-[1-((3*r*,6*r*)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 80b (425 mg, 0,79 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (321 mg, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,36 - 2,43 (1H, m), 2,69 - 2,80 (4H, m), 2,85 - 3,01 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,22 (2H, dd), 4,29 - 4,35 (2H, m), 4,96 - 5,02 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 436,6.

1-[1-[(3*r*,6*r*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



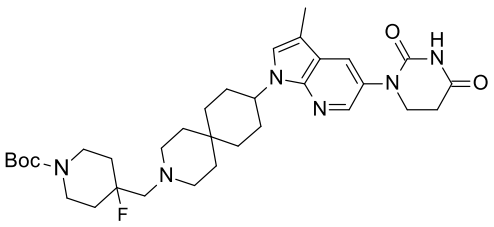
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 80c (28,3 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el

compuesto del título (21 mg, 45,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,21 - 1,28 (2H, m), 1,58 - 1,69 (1H, m), 1,70 - 1,80 (2H, m), 1,91 - 1,97 (2H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,22 - 2,27 (4H, m), 2,28 - 2,33 (2H, m), 2,60 - 2,69 (2H, m), 2,71 - 2,84 (4H, m), 3,06 - 3,12 (2H, m), 3,16 - 3,26 (3H, m), 3,31 - 3,39 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,25 (2H, br s), 4,29 - 4,38 (4H, m), 4,97 - 5,03 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,42 (1H, br dd), 6,46 - 6,51 (1H, m), 6,77 - 6,88 (2H, m), 6,88 - 6,95 (1H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,85 - 7,96 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s), 14,18 (1H, br d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 923,0.

Ejemplo 81

Intermedio 81a:

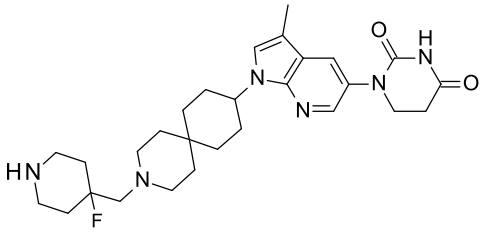
4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de Intermedio 54a (1317 mg, 3,33 mmol), 4-fluoro-4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1925 mg, 8,33 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (2 ml, 6,66 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante la noche. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (2117 mg, 9,99 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4OH (2M, 50 ml), y se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 15-50 % de disolvente B en CH_2Cl_2, disolvente B 10 % de MeOH en CH_2Cl_2 con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (501 mg, 24,63 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,24 - 1,33 (2H, m), 1,33 - 1,37 (2H, m), 1,38 - 1,43 (9H, m), 1,49 - 1,63 (2H, m), 1,63 - 1,73 (4H, m), 1,73 - 1,83 (4H, m), 1,94 - 2,05 (2H, m), 2,21 - 2,28 (3H, m), 2,28 - 2,47 (6H, m), 2,69 - 2,77 (2H, m), 2,93 - 3,10 (2H, m), 3,62 - 3,74 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,48 - 4,65 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 611,3.

Intermedio 81b:

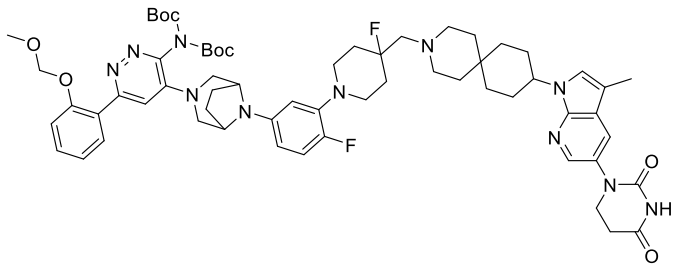
1-[1-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 81a (500 mg, 0,82 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho Porapak Rxn CX 2 g) eluyendo con 2N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (391 mg, 94 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 511,5.

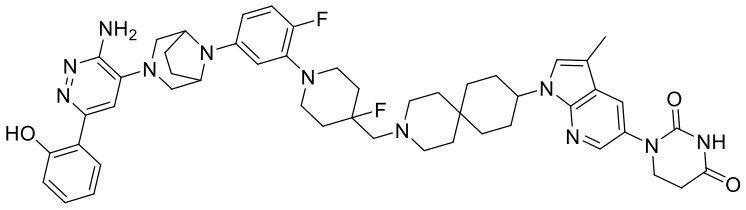
Intermedio 81c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 78c partiendo del Intermedio 81b (0,184 g, 0,36 mmol), Intermedio 57a (0,201 g, 0,3 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,14 g, 40,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,35 - 1,39 (1H, m), 1,43 - 1,47 (18H, m), 1,53 - 1,62 (2H, m), 1,68 - 1,74 (2H, m), 1,82 - 2,08 (14H, m), 2,28 - 2,32 (3H, m), 2,47 - 2,58 (6H, m), 2,81 - 2,87 (2H, m), 2,92 - 3,00 (2H, m), 3,17 - 3,24 (2H, m), 3,33 - 3,35 (3H, m), 3,36 - 3,37 (2H, m), 3,83 - 3,89 (2H, m), 4,16 - 4,25 (2H, m), 4,62 - 4,72 (1H, m), 5,15 - 5,19 (2H, m), 5,30 - 5,31 (3H, m), 6,35 (1H, br d), 6,43 - 6,47 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,12 - 7,23 (3H, m), 7,34 - 7,43 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 8,16 (1H, d): *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 1144,8.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

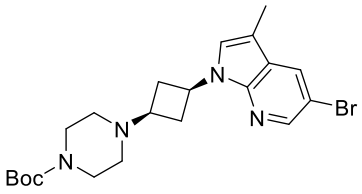


Preparado de manera análoga al Ejemplo 78 partiendo del Intermedio 81c (135 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 50-100 % de CH_3CN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (55,0 mg, 51,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 - 1,32 (10H, m), 1,36 - 1,41 (2H, m), 1,66 - 1,73 (4H, m), 1,78 - 1,83 (2H, m), 1,88 - 2,01 (6H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,73 - 2,78 (2H, m), 2,89 - 2,96 (2H, m), 3,04 - 3,12 (2H, m), 3,12 - 3,19 (2H, m), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,36 (2H, br s), 4,54 - 4,63 (1H, m), 5,88 - 5,97 (2H, m), 6,40 - 6,48 (1H, m), 6,48 - 6,54 (1H, m), 6,80 - 6,90 (2H, m), 6,90 - 6,97 (1H, m), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,84 - 7,86 (1H, m), 7,86 - 7,93 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 13,98 - 14,28 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 900,8.

Ejemplo 82

Intermedio 82a:

4-[3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

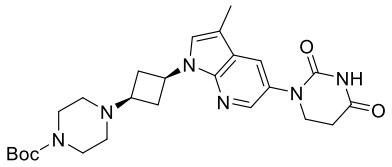


Se añadieron piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,92 g, 15,7 mmol) y $MgSO_4$ (1,89 g, 15,7 mmol) a una solución de 3-hidroxiciclobutan-1-ol (1,35 g, 15,7 mmol) en DCM (35 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió $Na(OAc)_3BH$ (4,99 g, 23,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 200 min. Se añadieron K_2CO_3 ac. Sat. (30 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. 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. Al residuo se le añadió 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (3,31 g, 15,7 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfanoilideno)acetonitrilo (4,11 ml, 15,7 mmol) y tolueno (78 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriarse a t.a. la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexano después 0 a 60 % de acetona en hexano) dio el compuesto del título (443 mg,

6 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,39 (9H, s), 2,18 - 2,30 (9H, m), 2,54 - 2,67 (3H, m), 3,32 (4H, br s), 4,87 - 4,98 (1H, m), 7,56 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 449,3.

Intermedio 82b:

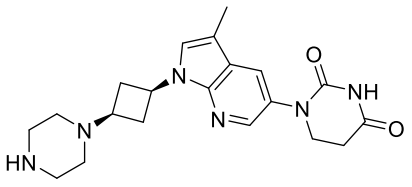
4-[3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 82a (402 mg, 0,89 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [3:1 de EtOAc/EtOH] en hexanos después 0 a 20 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (219 mg, 51 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,41 (9H, s), 2,22 - 2,33 (9H, m), 2,57 - 2,70 (3H, m), 2,76 (2H, t), 3,35 (4H, br s), 3,81 (2H, t), 4,92 - 5,05 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 483,5.

Intermedio 82c:

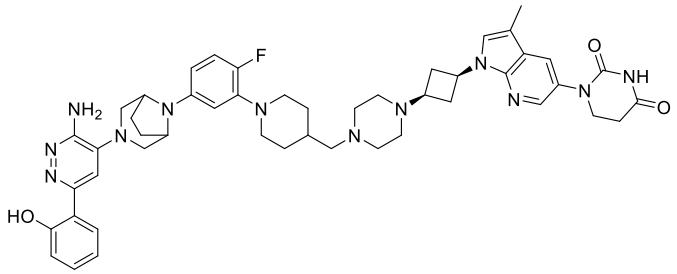
1-[3-metil-1-(3-piperazin-1-ilciclobutil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió 2M H_2SO_4 ac. (3,00 ml, 6,00 mmol) a una solución del Intermedio 82b (212 mg, 0,44 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM–IPA (3:1, 20 ml). Se añadió K_2CO_3 ac. sat. (20 ml) 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, 96 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$): δ 1,81 - 2,09 (1H, m), 2,12 - 2,40 (9H, m), 2,53 - 2,61 (3H, m), 2,69 (4H, t), 2,74 (2H, t), 3,79 (2H, t), 4,90 - 5,03 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,37 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 383,4.

1-[1-[3-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

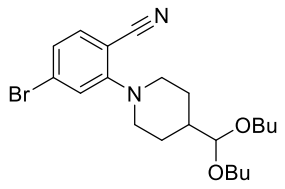


Se añadió NMP (1 ml) a una mezcla de Intermedio 82c (30 mg, 0,08 mmol) e Intermedio 13d (30 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 min. Después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (25 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (21,1 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,19 - 1,30 (2H, m), 1,61 (1H, td), 1,76 (2H, br d), 1,86 - 1,96 (2H, m), 2,07 - 2,46 (16H, m), 2,50 - 2,68 (6H, m), 2,74 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,24 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,79 (2H, t), 4,33 (2H, br s), 4,96 (1H, br t), 5,92 (2H, s), 6,37 - 6,49 (2H, m), 6,81 - 6,95 (3H, m), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,84 - 7,92 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 869,5.

Ejemplo 83

Intermedio 83a:

4-bromo-2-(4-(dibutoximetil)piperidin-1-il)benzonitrilo

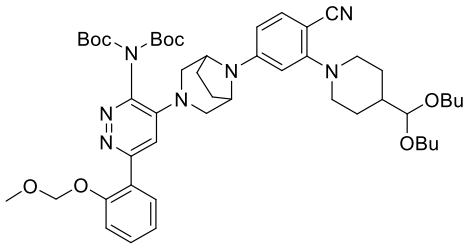


Se añadió 4-(dibutoximetil) piperidina (0,730 g, 3,00 mmol) a 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0,5 g, 2,50 mmol) en DMSO (3,91 ml) y DIPEA (1,092 ml, 6,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se diluyó con 25 ml de EtOAc y 25 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío, y la mezcla cruda se purificó mediante FSC (gradiente 0-100 % EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,475 g, 44,9 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,83 - 0,92 (6H, m), 1,29 - 1,43 (6H, m), 1,44 - 1,53 (4H, m), 1,63 - 1,71 (1H, m), 1,75 (2H, br d), 2,73 - 2,82 (2H, m), 3,36 - 3,43 (2H, m), 3,53 - 3,58 (3H,

m), 4,19 - 4,25 (1H, m), 7,20 - 7,23 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,54 - 7,65 (1H, m), 7,58 - 7,59 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =423,4.

Intermedio 83b:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-ciano-3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

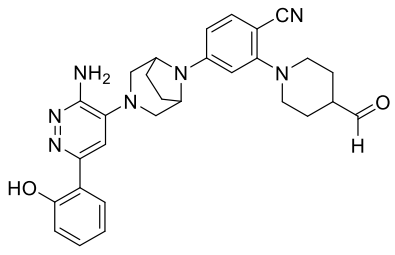


Se añadieron el Intermedio 25d (400 mg, 0,74 mmol), el Intermedio 83a (375 mg, 0,89 mmol), Cs_2CO_3 (722 mg, 2,22 mmol), RuPhos Pd G3 (61,8 mg, 0,07 mmol) y 1,4-dioxano (7385 µL). La reacción se desgasificó, burbujeando nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de celite® y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente: 0–100 % de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (435 mg,

66,6 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,86 - 0,90 (6H, m), 1,32 - 1,37 (6H, m), 1,38 (17H, s), 1,44 - 1,53 (6H, m), 1,63 - 1,70 (1H, m), 1,74 (2H, br d), 1,85 - 1,91 (2H, m), 1,99 (1H, br d), 2,41 - 2,47 (1H, m), 2,53 - 2,61 (1H, m), 2,65 - 2,71 (2H, m), 3,15 - 3,20 (2H, m), 3,39 (3H, dt), 3,44 - 3,50 (3H, m), 3,51 - 3,58(3H, m), 4,21 - 4,25 (1H, m), 4,56 - 4,61 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,42 - 6,46 (1H, m), 6,56 - 6,60 (1H, m), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,22 - 7,25 (1H, m), 7,40 (1H, d),7,42 - 7,47 (1H, m), 7,50 - 7,53 (1H, m), 7,67 - 7,71 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 884,3.

Intermedio 83c:

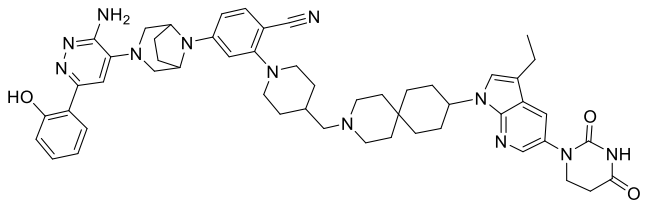
4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-(4-formil-1-piperidil)benzonitrilo



H_2SO_4 2M ac. (1,131 ml, 2,26 mmol) se añadió al Intermedio 83b (100 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con

$NaHCO_3$ ac. sat. (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el material crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 510,4.

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo

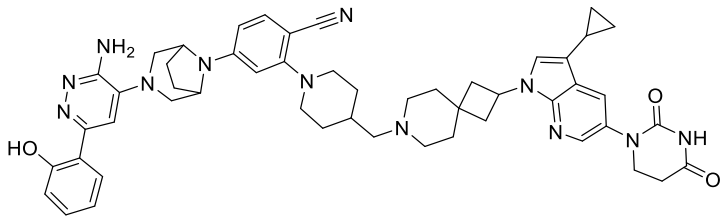


Preparado en un método análogo al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 83c (28,3 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 56c (25 mg, 0,06 mmol) La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18,00 mg, 35,9 %) como un sólido amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 - 1,30 (5H, m), 1,35 - 1,43 (2H, m), 1,71 (5H, br s), 1,81 (4H, br s), 1,94 - 2,04 (4H, m), 2,22 (4H, br t), 2,37 (4H,br s), 2,53 - 2,64 (1H, m), 2,70 (3H, q), 2,74 - 2,79 (3H, m), 3,02 -

3,09 (1H, m), 3,05 (1H, br d), 3,25 - 3,31 (2H, m), 3,31 - 3,43 (2H, m), 3,46 - 3,54 (1H, m),3,49 - 3,65 (3H, m), 3,81 (2H, br t), 4,56 - 4,66 (2H, m), 5,95 - 6,02 (1H, m), 6,39 - 6,47 (1H, m), 6,52 - 6,60 (1H, m), 6,82 - 6,92 (2H, m),7,20 - 7,27 (1H,m), 7,35 - 7,44 (1H, m), 7,47 - 7,53 (1H, m), 7,53 - 7,57 (1H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m), 8,13 - 8,18 (1H, m), 10,23 - 10,45 (1H, m); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 903,6.

Ejemplo 84

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo

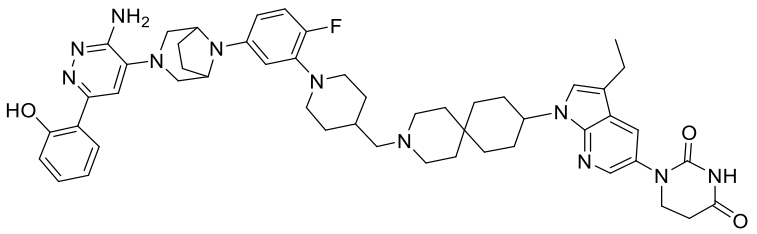


Preparado en un método análogo al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 83c (57 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 2c (52,8 mg, 0,13 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de

FA) dio el compuesto del título (50,0 mg, 50,4 %) como un sólido blanco amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,61 -0,74 (2H, m), 0,78 - 0,97 (2H, m), 1,10 - 1,28 (2H, m), 1,64 - 1,76 (5H, m), 1,81 (1H, br s), 1,89 - 2,02 (3H, m), 2,15 - 2,27 (6H, m), 2,29 - 2,43 (5H, m), 2,69 - 2,79 (4H, m), 2,95 - 3,09 (2H, m), 3,27 (2H, br d), 3,49 (3H, br d), 3,80 (3H, br t), 4,46 - 4,66 (2H, m), 5,20 - 5,32 (1H, m), 5,96 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,49 - 6,60 (1H, m), 6,76 - 6,92 (2H, m), 7,16 - 7,25 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,45 - 7,51 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,83 - 7,97 (2H, m), 8,09 - 8,24 (2H, m), 10,22 - 10,44 (1H, m), 10,32 - 10,49 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$= 887,5.

Ejemplo 85

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



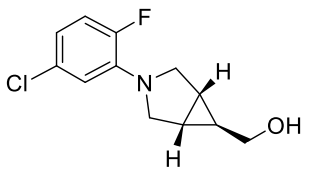
Preparado en un método análogo al Ejemplo 11 partiendo del Intermedio 11g (395 mg, 0,62 mmol) Intermedio

56c (281 mg, 0,69 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (354 mg, 63,3 %) como un sólido amorfo. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 - 1,32 (7H, m), 1,35 - 1,41 (2H, m), 1,57 - 1,64 (1H, m), 1,65 - 1,72 (4H, m), 1,74 - 1,82 (4H, m), 1,90 - 2,04 (4H, m), 2,08 - 2,15 (2H, m), 2,17 - 2,22 (2H, m), 2,30 - 2,39 (4H, m), 2,61 - 2,70 (4H, m), 2,72 - 2,77 (2H, m), 3,06 - 3,12 (2H, m), 3,21 - 3,27 (1H, m), 3,25 (3H, br d), 3,26 - 3,28 (1H, m), 3,75 - 3,82 (2H, m), 4,26 - 4,41 (2H, m), 4,52 - 4,68 (1H, m), 5,80 - 6,01 (2H, m), 6,37 - 6,52 (2H, m), 6,80 - 6,96 (3H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,38 - 7,58 (2H, m), 7,80 - 7,93 (2H, m), 8,11 - 8,22 (1H, m), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+Na]$^+$ = 918,49.

Ejemplo 86

Intermedio 86a:

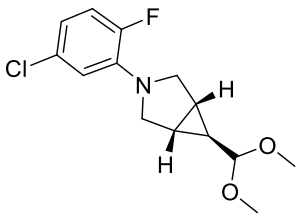
[(1*R*,5*S*,6*r*)- 3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metanol



Se añadió BINAP (0,595 g, 0,95 mmol) a 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2 g, 9,55 mmol), ((1*R*,5*S*,6r)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-il)metanol (1,189 g, 10,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,874 g, 0,95 mmol) y NaO*t*Bu (2,75 g, 28,65 mmol) en tolueno (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y 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 (0,970 g, 42,0 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,92 – 0,97 (1H, m), 1,51 – 1,57 (2H, m), 3,25 – 3,28 (2H, m), 3,30 – 3,33 (2H, m), 3,57 – 3,62 (2H, m), 4,52 (1H, t), 6,67 – 6,70 (2H, m), 7,02 – 7,09 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 241,95.

Intermedio 86b:

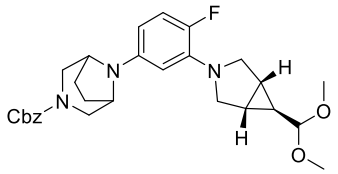
(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(dimetoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



Se añadió *N*-(trietilammoniosulfonil)carbamato de metilo (8,87 g, 37,24 mmol) al Intermedio 86a (1,5 g, 6,21 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (125 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Al producto crudo se le añadieron *p*TsOH•H_2O (0,214 g, 1,24 mmol), trimetoximetano (1,976 g, 18,62 mmol) y MeOH (7 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. 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 (0,790 g, 44,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,99 – 1,04 (1H, m), 1,67 – 1,71 (2H, m), 3,25 (6H, s), 3,26 – 3,29 (2H, m), 3,59 – 3,64 (2H, m), 4,18 (1H, d), 6,66 – 6,71 (2H, m), 7,02 – 7,09 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 286,1.

Intermedio 86c:

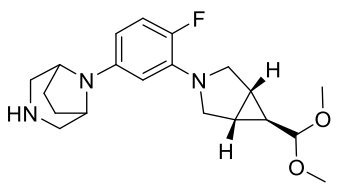
8-[3-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(dimetoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 42c partiendo del Intermedio 86b (1 g, 3,50 mmol) y (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo, HCl (0,990 g, 3,50 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 (0,860 g, 49,6 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,04 – 1,10 (1H, m), 1,61 – 1,67 (4H, m), 1,85 – 1,90 (2H, m), 3,12 (1H, d), 3,16 – 3,27 (9H, m), 3,55 – 3,64 (4H, m), 4,14 – 4,23 (3H, m), 5,07 (2H, d), 6,10 – 6,19 (2H, m), 6,82 – 6,88 (1H, m), 7,29 – 7,40 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 496,2.

Intermedio 86d:

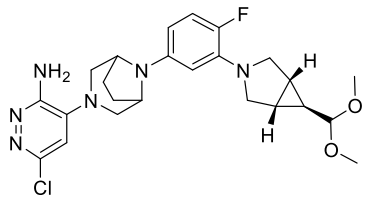
8-[3-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(dimetoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano



Se añadió hidróxido de paladio sobre polvo de carbono (244 mg, 0,174 mmol) al Intermedio 86c (860 mg, 1,74 mmol) en MeOH (10 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 46,2 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,80 – 0,87 (1H, m), 1,04 – 1,10 (1H, m), 1,19 – 1,29 (1H, m), 1,64 – 1,68 (2H, m), 1,77 – 1,89 (5H, m), 2,34 – 2,38 (1H, m), 2,93 (1H, d), 3,16 – 3,20 (2H, m), 3,22 – 3,26 (7H, m), 3,57 – 3,62 (2H, m), 3,94 – 3,97 (1H, m), 4,17 (1H, d), 6,01 – 6,12 (2H, m), 6,77 – 6,85 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 362,3.

Intermedio 86e:

6-cloro-4-[8-[3-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(dimetoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

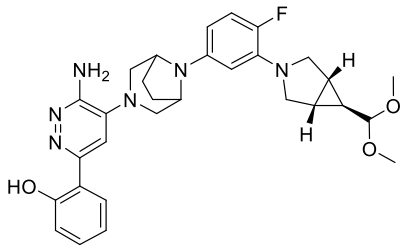


Preparado en un método análogo al Intermedio 49e partiendo del Intermedio 86d (200 mg, 0,55 mmol). La

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 (100 mg, 37,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*)" δ 1,03 – 1,09 (1H, m), 1,66 (2H, d), 1,90 (2H, d), 2,08 (2H, d), 2,95 (2H, d), 3,11 – 3,20 (3H, m), 3,21 – 3,25 (7H, m), (7H, s), 3,59 – 3,66 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,26 – 4,29 (2H, m), 5,80 (2H, s), 6,10 – 6,23 (2H, m), 6,81 – 6,90 (2H, m); m/z (ES$^-$) $[M-H]^-$ = 487,4.

Intermedio 86f:

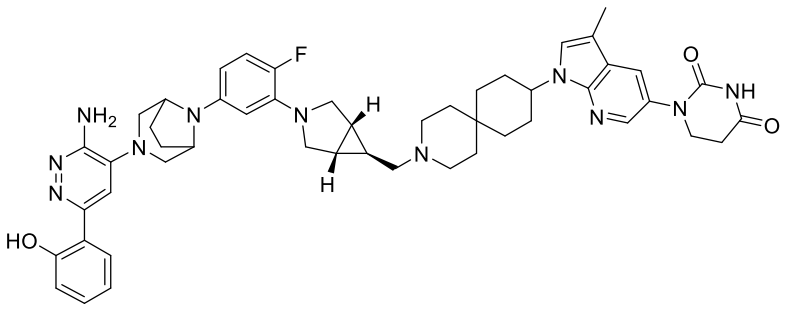
2-[6-amino-5-[8-[3-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(dimetoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Se añadió Pd(dppf)Cl $_2$ (29,9 mg, 0,04 mmol) al ácido (2-hidroxifenil)borónico (85 mg, 0,61 mmol), Cs_2CO_3 (400 mg, 1,23 mmol) y el Intermedio 86e (200 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,6 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (110 mg, 49,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,00 – 1,09 (1H, m), 1,64 (2H, d), 1,90 – 1,95 (2H, m), 2,10 (2H, d), 3,08 (2H, d), 3,20 – 3,25 (10H, m), 3,57 – 3,66 (2H, m), 4,16 (1H, d), 4,23 – 4,37 (2H, m), 5,93 (2H, s), 6,10 – 6,23 (2H, m), 6,79 – 6,89 (3H, m), 7,21 (1H, t), 7,44 (1H, s), 7,90 (1H, d), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 547,3.

1-[1-[3-[[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



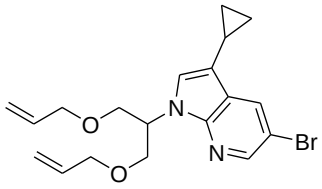
Se añadió *p*TsOH•H_2O (30,6 mg, 0,16 mmol) al Intermedio 13b (80 mg, 0,16 mmol) en MeCN (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de

reacción se evaporó para proporcionar amina cruda. En un segundo vial, se añadió el Intermedio 86f (142 mg, 0,23 mmol) a ácido fórmico (3 ml) y se agitó a 40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se inactivó con Na_2CO_3 saturado (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo aldehído crudo se combinó con amina bruta en DCE (1,0 ml) y NMP (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 h. Después se añadió $Na(OAc)_3BH$ (136 mg, 0,64 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó DCM/*i*PrOH (1:1) (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-35 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (11,80 mg, 11,78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,22 – 1,37 (3H, m), 1,38 – 1,45 (2H, m), 1,44 – 1,52 (2H, m), 1,75 (6H, d), 1,89 – 2,05 (4H, m), 2,12 (2H, d), 2,25 (3H, s), 2,33 (2H, d), 2,70 – 2,80 (2H, m), 3,09 (2H, d), 3,23 (5H, d), 3,42 – 3,56 (3H, m), 3,61 – 3,70 (2H, m), 3,76 – 3,85 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,54 – 4,66 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,12 – 6,24 (2H, m), 6,79 – 6,91 (3H, m), 7,16 – 7,28 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,90 – 7,94 (1H, m), 8,16 (1H, d), 10,40 (1H, s), 13,87 – 14,47 (1H, m); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -138,29; *m/z* (ES^+), $[M+2H]^+/2$ = 440,9.

Ejemplo 87

Intermedio 87a:

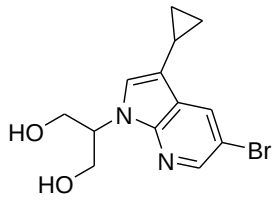
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Preparado de manera análoga al Intermedio 4a a partir de 5-bromo-3-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2 g, 8,44 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (3,10 g, 94 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,56–0,68 (2H, m), 0,78–0,95 (2H, m), 1,9–1,99 (1H, m), 3,73–3,78 (2H, m), 3,8–3,85 (2H, m), 3,88–3,92 (4H, m), 3,99–4,01 (1H, m), 5,08–5,15 (4H, m), 5,71–5,81 (2H, m), 7,42 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 391,1.

Intermedio 87b:

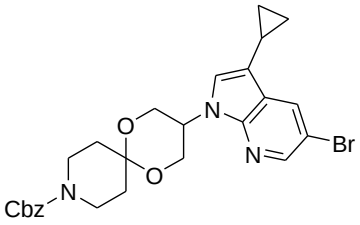
2-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol



Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,443 g, 0,38 mmol) al Intermedio 87a (3 g, 7,67 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (2,394 g, 15,33 mmol) en MeOH (45 ml) durante un periodo de 5 min. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,1 g, 88 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,6–0,67 (2H, m), 0,81–0,9 (2H, m), 1,15–1,21 (1H, m), 3,76 (4H, d), 4,73–4,82 (1H, m), 4,86 (2H, s), 7,38 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,25 (1H, d); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 311,1.

Intermedio 87c:

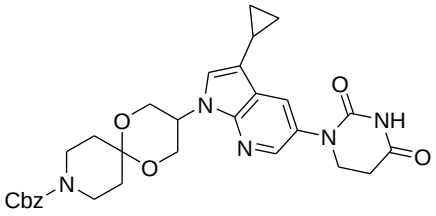
3-(5-bromo-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Se añadió ácido *para*toluenosulfónico (0,221 g, 1,29 mmol) al Intermedio 87b (2 g, 6,43 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (3,00 g, 12,85 mmol) en tolueno (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (3,20 g, 95 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,59–0,67 (2H, m), 0,86–0,91 (2H, m), 1,90 (2H, d), 1,94–1,97 (2H, m), 1,98 (1H, d), 3,44–3,48 (4H, m), 3,99–4,09 (2H, m), 4,28 (2H, d), 4,78–4,83 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,3–7,35 (5H, m), 7,65 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 526,2.

Intermedio 87d:

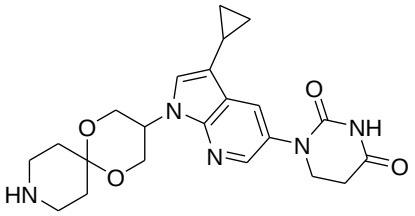
3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6b partiendo Intermedio 87c (3 g, 5,70 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,0 g, 31,4 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,58–0,68 (2H, m), 0,87–0,95 (2H, m), 1,24 (1H, s), 1,91–2 (5H, m), 2,74–2,8 (2H, m), 3,45–3,49 (4H, m), 3,79–3,86 (2H, m), 4,04–4,11 (2H, m), 4,25 (1H, d), 4,81–4,89 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,31–7,43 (5H, m), 7,63 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 560,1.

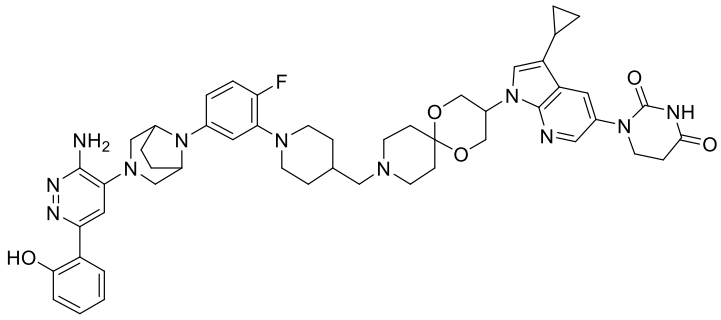
Intermedio 87e:

1-[3-ciclopropil-1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió Pd-C (60 ml, 0,56 mmol) al Intermedio 87d (350 mg, 0,63 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h. El catalizador se filtró a través de celite® y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 94 %) como un sólido gris claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,60–0,67 (2H, m), 0,86–0,91 (2H, m), 1,16 (1H, d), 1,8–1,89 (4H, m), 1,92–2 (1H, m), 2,68–2,75 (4H, m), 2,75–2,8 (2H, m), 3,79–3,86 (2H, m), 4–4,11 (2H, m), 4,2–4,33 (2H, m), 4,78–4,88 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,94–8,04 (1H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 426,2.

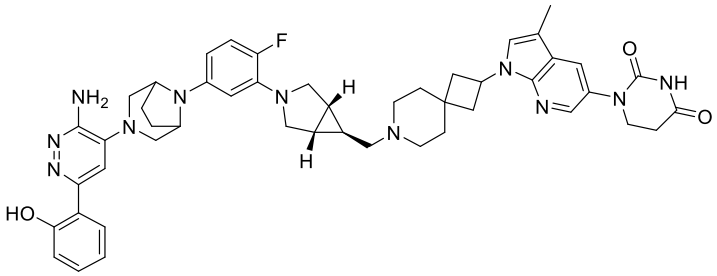
1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Ejemplo 40 partiendo Intermedio 11g (65 mg, 0,10 mmol) y el Intermedio 87e (43,7 mg, 0,10 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-72 % de MeCN en agua con NH_4HCO_3 +0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (18,30 mg, 19,53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,61–0,67 (2H, m), 0,86–0,92 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,63 (1H, s), 1,80 (2H, d), 1,86–1,99 (6H, m), 2,08 (1H, s), 2,1–2,17 (2H, m), 2,21 (2H, s), 2,32 (1H, s), 2,43 (4H, s), 2,62–2,67 (2H, m), 2,74–2,81 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,26 (2H, d), 3,78–3,86 (2H, m), 4–4,09 (2H, m), 4,2–4,3 (2H, m), 4,35 (2H, s), 4,78–4,87 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,41–6,46 (1H, m), 6,46–6,52 (1H, m), 6,83–6,9 (2H, m), 6,9–6,96 (1H, m), 7,19–7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,9–8 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,18 (1H, s). ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,401; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 912,5.

Ejemplo 88

1-[1-[7-[[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



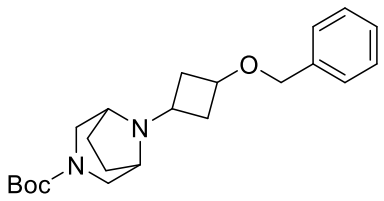
Preparado en un método análogo al Ejemplo 41 partiendo del Intermedio 86f (40 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 42f (32,3 mg, 0,09 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución; 50 a 63 % de MeCN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 + 0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (7,94 mg, 12,74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,88 (2H, d), 1,24 (1H, s), 1,48 (2H, s), 1,71 (2H, s), 1,75 (2H, d), 1,95 (2H, d), 2,13 (2H, d), 2,22 (3H, t), 2,27 (4H, s), 2,37 (4H, s), 2,76 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,24 (4H, d), 3,64 – 3,69 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,33 (2H, s), 5,24 – 5,29 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,15 – 6,24 (2H, m), 6,83 – 6,89 (3H, m), 7,19 –

7,24 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,90 – 7,93 (1H, m), 8,17 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO): δ-138,32; *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 852,4.

Ejemplo 89

Intermedio 89a:

8-(3-benciloxiciclobutil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

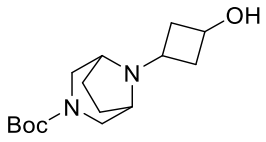


Preparado en un método análogo al Intermedio 41a partiendo de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (8 g, 45,40 mmol) y (1*R*,*5S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (11,57 g, 54,48 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 80 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (11,79 g, 69,7 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (DMSO *d6*): δ 1,39 (9H, d), 1,42 (2H, d), 1,61–1,68 (2H, m), 1,71–1,78 (2H, m), 1,98–2,06 (1H, m), 2,35–2,41 (1H, m), 2,43–2,49 (1H, m), 2,78 (1H, d), 2,88–2,97 (1H, m), 3–3,17 (2H, m), 3,49–3,64 (2H, m), 3,69–3,76

(1H, m), 4,36 (2H, d), 7,26–7,37 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 373,3.

Intermedio 89b:

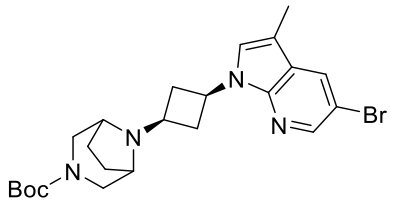
8-(3-hidroxiciclobutil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 41b partiendo del Intermedio 89a (11 g, 29,53 mmol). El precipitado se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 96 %) como una goma marrón, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,36 (9H, s), 1,52 – 1,60 (1H, m), 1,66 – 1,76 (2H, m), 1,78 – 2,04 (1H, m), 2,25 – 2,39 (2H, m), 2,75 (1H, d), 2,82 – 2,94 (1H, m), 3,03 (2H, d), 3,16 (2H, s), 3,45 – 3,65 (2H, m), 3,73 (1H, d), 4,06 – 4,26 (1H, m), 4,93 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 283,3.

Intermedio 89c:

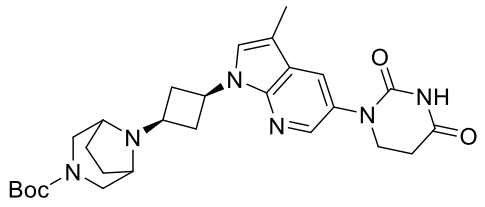
8-[(1*s*,3*s*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 41c partiendo del Intermedio 89a (5 g, 17,71 mmol) y 5-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,74 g, 17,71 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 (0,600 g, 7,13 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,46 (9H, s), 1,60 – 1,71 (3H, m), 1,82 – 1,93 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,67 – 2,77 (2H, m), 2,79 – 2,90 (1H, m), 2,96 – 3,24 (5H, m), 3,63 (1H, d), 3,77 (1H, d), 4,98 – 5,11 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,27 (1H, d); *m/z* (ES^+) [M+H]+ = 477,4.

Intermedio 89d:

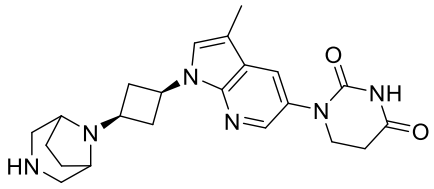
8-[(1*s*,3*s*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 41d partiendo del Intermedio 89c (250 mg, 0,53 mmol). 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 (45,0 mg, 16,83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 1,62 – 1,70 (2H, m), 1,86 – 1,94 (2H, m), 2,19 – 2,23 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,72 – 2,79 (2H, m), 2,83 – 2,88 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,99 – 3,12 (2H, m), 3,14 – 3,26 (2H, m), 3,65 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,92 (2H, t), 5,06 – 5,16 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, d), 8,22 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 509,3.

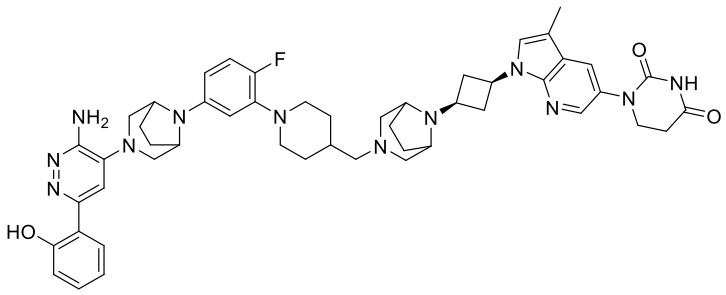
Intermedio 89e:

1-[1-[(1*s*,3*s*)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 89d (40 mg, 0,08 mmol). El producto bruto se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (25,00 mg, 78 %) como una goma marrón. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,16 –2,22 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,33 – 2,38 (2H, m), 2,74 – 2,81 (5H, m), 2,88 – 2,95 (2H, m), 3,47 –3,56 (2H, m), 3,61 –3,67 (2H, m), 3,70 –3,84 (3H, m), 4,18 – 4,22 (2H, m), 5,10 – 5,18 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,21 (1H, d), 10,41 (1H, s); *m/z* (ES+) [M+H]+ = 409,1.

1-[1-[(1*s*,3*s*)-3-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

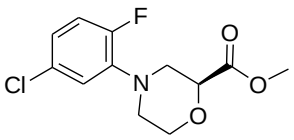


Preparado de manera análoga al Ejemplo 41 partiendo del Intermedio 89e (25 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 11g (40,3 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 43 % a 57 % de MeCN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 + 0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (8,0 mg, 14,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 – 1,27 (3H, m), 1,55 – 1,61 (1H, m), 1,65 – 1,72 (2H, m), 1,73 – 1,83 (4H, m), 1,90 – 1,98 (2H, m), 2,06 – 2,24 (8H, m), 2,28 (3H, s), 2,54 – 2,67 (7H, m), 2,76 (2H, t), 2,84 – 2,91 (1H, m), 3,10 (2H, d), 3,14 – 3,19 (2H, m), 3,26 (2H, d), 3,81 (2H, t), 4,35 (2H, d), 4,90 – 4,99 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,41 – 6,50 (2H, m), 6,84 – 6,96 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,53 (2H, d), 7,87 – 7,93 (2H, m), 8,18 (1H, t), 10,39 (1H, s), 14,18 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,45; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 895,7.

Ejemplo 90

Intermedio 90a:

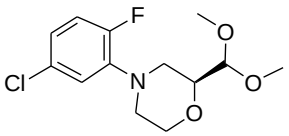
(2*S*)-4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)morfolina-2-carboxilato de metilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 42a partiendo de (*S*)-morfolina-2-carboxilato de metilo (2 g, 13,78 mmol) y 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2,89 g, 13,78 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,470 g, 39,0 %) como un líquido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,92 – 2,99 (1H, m), 3,08 – 3,14 (2H, m), 3,33 – 3,37 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,71 – 3,76 (1H, m), 3,98 – 4,05 (1H, m), 4,40 – 4,44 (1H, m), 7,04 – 7,07 (1H, m), 7,07 – 7,10 (1H, m), 7,18 – 7,23 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 274,1.

Intermedio 90b:

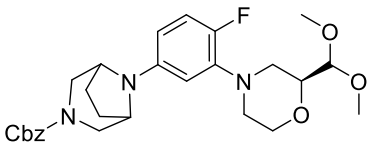
(2*S*)-4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(dimetoximetil)morfolina



Preparado de manera análoga al Intermedio 42b partiendo del Intermedio 90a (1,47 g, 5,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (0,810 g, 52,1 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,60 – 2,66 (1H, m), 2,76 – 2,85 (1H, m), 3,14 – 3,19 (1H, m), 3,25 – 3,30 (1H, m), 3,33 (6H, d), 3,61 – 3,69 (2H, m), 3,89 – 3,95 (1H, m), 4,32 (1H, d), 6,99 – 7,06 (2H, m), 7,14 – 7,23 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 290,1.

Intermedio 90c:

8-[3-[(2*S*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8- de bencilo diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

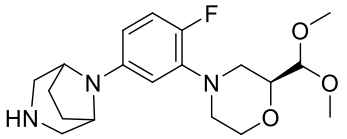


Preparado de manera análoga al Intermedio 42c partiendo del Intermedio 90b (800 mg, 2,76 mmol) y (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de

bencilo (816 mg, 3,31 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1220 mg, 88 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,62 – 1,69 (2H, m), 1,86 – 1,93 (2H, m), 2,59 (1H, dd), 2,76 – 2,83 (1H, m), 3,07 – 3,15 (2H, m), 3,20 – 3,28 (2H, m), 3,33 (6H, s),3,54 – 3,67 (4H, m), 3,88 – 3,93 (1H, m), 4,20 – 4,29 (2H, m), 4,31 (1H, d), 5,06 – 5,09 (2H, m), 6,40 – 6,46 (2H, m), 6,92 – 6,98 (1H, m), 7,16 – 7,63 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 500,4.

Intermedio 90d:

(2*S*)-4-[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluoro-fenil]-2-(dimetoximetil)morfolina

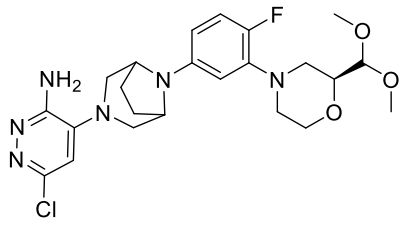


Preparado de manera análoga al Intermedio 88d partiendo del Intermedio 90c (1,2 g, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, el filtrado se recogió y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,670 g, 76 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1. 73 – 1,95 (4H, m), 2,34 – 2,43 (2H, m),

2,5 –2,60 (1H, m), 2,75 –2,82 (1H, m), 2,94 (1H, d), 3,06 – 3,11(1H, m), 3,23 –3,27 (1H, m), 3,30(6H, s) 3,59 – 3,69 (2H, m), 3,91 (1H, d), 3,96 – 4,05 (1H, m), 4,15 – 4,18(1H, m), 4,27 – 4,33 (1H, m), 6,30 – 6,42 (2H, m), 6,87 – 6,96 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 366,3.

Intermedio 90e:

6-cloro-4-[8-[3-[(2*S*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

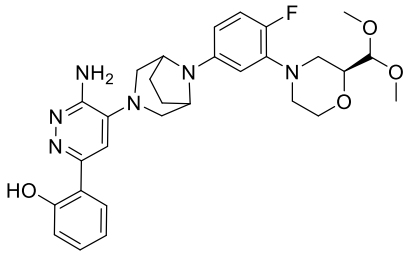


Preparado de manera análoga al Intermedio 49e partiendo del Intermedio 90d (670 mg, 1,83 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (420 mg, 2,02 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (650 mg, 71,9 %) como una goma gris. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,92 – 1,96 (2H, m), 2,11 – 2,15 (2H, m), 2,59 (1H, t), 2,78 – 2,86 (1H, m), 3,08 – 3,14 (3H, m), 3,24 – 3,29 (3H, m), 3,62 – 3,68 (2H, m), 3,89 – 3,94

(1H, m), 4,31 (1H, d), 4,34 – 4,38 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,47 – 6,49 (2H, m), 6,87 – 6,88 (2H, m), 6,95 – 6,99 (1H, m), 7,20 – 7,25 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,88 – 7,93 (1H, m), 14,17 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 493,3.

Intermedio 90f:

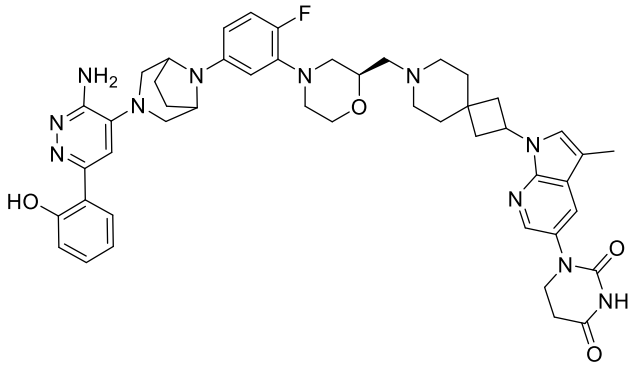
2-[6-amino-5-[8-[3-[(2*S*)-2-(dimetoximetil)morfolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 90e (640 mg, 1,30 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)borónico (358 mg, 2,60 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (530 mg, 74,1 %) como un sólido gris. ^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,81 – 0,89 (1H, m), 0,91 – 0,96 (1H, m), 1,07 – 1,12 (1H, m), 1,19 – 1,29 (1H, m), 1,89 – 2,17 (4H, m), 2,53 – 2,65 (2H, m), 2,80 – 2,87 (1H, m), 3,07 – 3,19 (2H, m), 3,22 – 3,32 (4H, m), 3,46 –

3,57 (1H, m), 3,61 – 3,70 (2H, m), 3,89 – 3,96 (1H, m), 4,32 (1H, d), 4,34 – 4,42 (2H, m), 6,13 – 6,23 (1H, m), 6,28 – 6,41 (1H, m), 6,46 – 6,53 (2H, m), 6,83 – 6,94 (2H, m), 6,94 – 7,06 (2H, m), 7,18 – 7,48 (2H, m), 8,00 – 8,18 (1H, m); *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 551,4.

1-[1-[7-[[(2*R*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



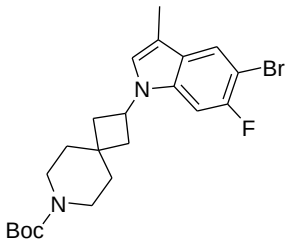
Preparado de manera análoga al Ejemplo 42 partiendo del Intermedio 90f (40 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 42f (26,7 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 18 % a 33 % en MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (4,48 mg, 6,79 %) como

un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,65 – 1,73 (4H, m), 1,94 – 1,98 (2H, d), 2,14 – 2,17 (2H, d), 2,20 (2H, t), 2,25 – 2,29 (2H, m), 2,34 – 2,40 (5H, m), 2,45 – 2,48 (1H, m), 2,73 – 2,79 (3H,m), 3,10 (2H, t), 3,14 – 3,20 (2H, m), 3,25 – 3,30 (3H, m), 3,34 (2H, d), 3,63 – 3,70 (2H, m), 3,73 – 3,77 (1H, m), 3,80 (2H, t), 3,87 – 3,92 (1H, m), 4,34 – 4,40 (2H, m), 5,21 – 5,30 (1H, m), 5,98 (2H, s), 6,45 – 6,50 (2H, m), 6,87 (2H, t), 6,94 – 7,00 (1H, m), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,87 – 7,93 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,26 – 8,31 (1H, m), 10,39 (1H, s), 14,15 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO): δ -136,815; *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ = 856,3.

Ejemplo 91

Intermedio 91a:

2-(5-bromo-6-fluoro-3-metil-indol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

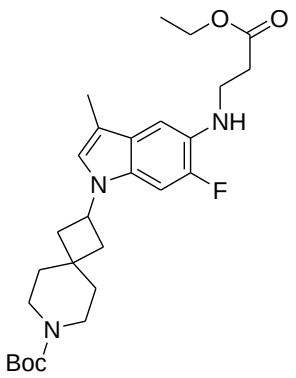


Preparado de manera análoga al Intermedio 4a partiendo de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1*H*-indol (400 mg,

1,75 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (508 mg, 2,10 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (560 mg, 70,7 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,47 (9 H, s), 1,57 – 1,64 (2 H, m), 1,69 – 1,76 (2 H, m), 2,12 – 2,21 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,49 – 2,58 (2 H, m), 3,31 – 3,38 (2 H, m), 3,41 – 3,48 (2 H, m), 4,65 – 4,76 (1 H, m), 6,98 – 7,00 (1 H, m), 7,02 (1 H, d), 7,66 (1 H, d); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+H]^+$ = 395.

Intermedio 91b:

2-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-fluoro-3-metil-indol-1-il]-7- de *terc*-butilo azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

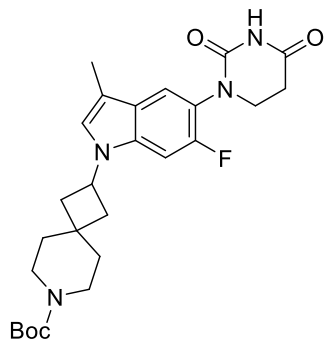


Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (46,7 mg, 0,05 mmol) al Intermedio 91a (230 mg, 0,51 mmol), 3-aminopropanoato de

etilo (65,7 mg, 0,56 mmol), CPhos (22,25 mg, 0,05 mmol) y Cs_2CO_3 (664 mg, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (200 mg, 80 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,16 – 1,22 (3H, m), 1,40 (9H, s), 1,50 – 1,57 (2H, m), 1,62 – 1,69 (2H, m), 2,00 – 2,09 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,36 – 2,44 (2H, m), 2,60 – 2,68 (2H, m), 3,18 – 3,27 (2H, m), 3,32 – 3,41 (4H, m), 4,01 – 4,13 (2H, m), 4,72 – 4,89 (2H, m), 6,69 (1H, d), 7,16 – 7,26 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 488.

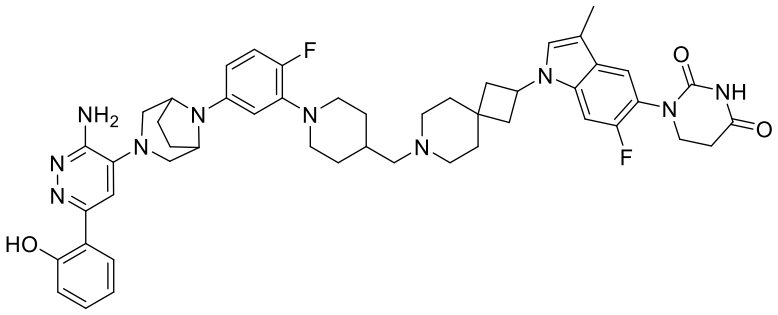
Intermedio 91c:

2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-fluoro-3-metil-indol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió cianato potásico (59,9 mg, 0,74 mmol) al Intermedio 91b (180 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 ml) y ácido acético (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl ac. sat. (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 5 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al producto crudo se le añadió NaOH (29,5 mg, 0,74 mmol) y EtOH (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl ac. sat. (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 6 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (70,0 mg, 39,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (9H, s), 1,51 – 1,60 (2H, m), 1,64 – 1,71 (2H, m), 2,05 – 2,14 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,40 – 2,48 (2H, m), 2,68 – 2,78 (2H, m), 3,20 – 3,27 (2H, m), 3,33 – 3,39 (2H, m), 3,65 – 3,74 (2H, m), 4,90 – 5,03 (1H, m), 7,40 – 7,46 (2H, m), 7,49 (1H, d), 10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+); *m/z* (ES^+) $[M-tBu+H]^+$ = 429.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

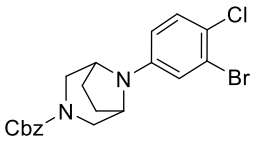


Preparado de manera análoga al Ejemplo 86 partiendo del Intermedio 91c (60 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 11g (90 mg, 0,16 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 62 % a 80 % de MeCN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 + 0,1 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (25 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,17 – 1,31 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,70 – 1,82 (4H, m), 1,89 – 1,99 (2H, m), 2,01 – 2,09 (2H, m), 2,09 – 2,17 (4H, m), 2,24 (4H, s), 2,31 – 2,45 (4H, m), 2,58 – 2,68 (2H, m), 2,70 – 2,78 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,25 (2H, d), 3,34 – 3,40 (2H, m), 3,65 – 3,75 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,86 – 5,00 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,38 – 6,51 (2H, m), 6,81 – 6,98 (3H, m), 7,18 – 7,26 (1H, m), 7,38 – 7,54 (4H, m), 7,88 – 7,93 (1H, m), 10,39 (1H, s), 14,18 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -129,64, -136,40; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871.

Ejemplo 92

Intermedio 92a:

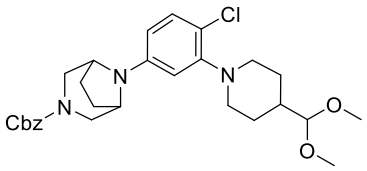
8-(3-bromo-4-cloro-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Un matraz se cargó con NaO*t*Bu (0,606 g, 6,30 mmol), rac-BINAP (0,785 g, 1,26 mmol), (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3,2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (1,552 g, 6,30 mmol), 2-bromo-1-cloro-4-yodobenceno (2 g, 6,30 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,577 g, 0,63 mmol) en tolueno (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Purificado mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,0 g, 36,4 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,68 (2H, t), 1,91 (2H, td), 3,13 (2H, dd), 3,49 – 3,70 (2H, m), 4,25 – 4,42 (2H, m), 5,08 (2H, d), 6,90 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,28 – 7,42 (6H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 435.

Intermedio 92b:

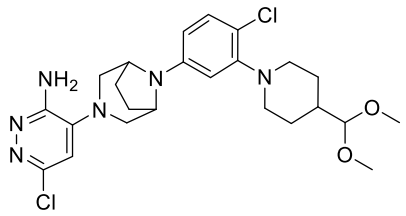
8-[4-cloro-3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8- de bencilo diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz con Cs_2CO_3 (2,243 g, 6,88 mmol), 4-(dimetoximetil)piperidina (0,365 g, 2,29 mmol), Intermedio 92a, (1 g, 2,29 mmol), RuPhos (0,107 g, 0,23 mmol) y RuPhosPd G3 (0,192 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 60 % de MeCN en agua con 0,04 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,500 g, 42,4 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,38 (2H, qd), 1,61 – 1,76 (6H, m), 1,85 – 1,94 (2H, m), 3,11 (1H, d), 3,28 (10H, s), 3,59 (2H, d), 4,12 (1H, d), 4,28 (2H, d), 5,07 (2H, d), 6,46 – 6,57 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,28 – 7,42 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 514.

Intermedio 92c:

6-cloro-4-[8-[4-cloro-3-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

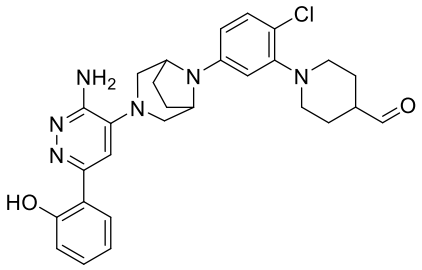


Se cargó un vial con Intermedio 92b (0,5 g, 0,97 mmol) y 10 % de Pd/C (0,058 g, 0,49 mmol) en DCM (10 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró. El sólido blanco (0,30 g) se disolvió en DMSO (3 ml) y después se añadieron DIPEA (0,510 ml, 2,92 mmol) y 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (223 mg, 107 mmol) bajo 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 agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,170 g, 42,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,18 (1H, t), 1,24 (1H, s), 1,39 (2H, qd), 1,64 – 1,76 (3H, m),

1,88 – 1,96 (2H, m), 2,11 (2H, q), 2,58 (2H, td), 2,94 (2H, d), 3,12 – 3,20 (2H, m), 3,27 – 3,38 (6H, m),4,13 (1H, d), 4,36 (2H, t), 5,82 (2H, s), 6,50 – 6,57 (2H, m), 6,88 (1H, s), 7,14 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 507.

Intermedio 92d:

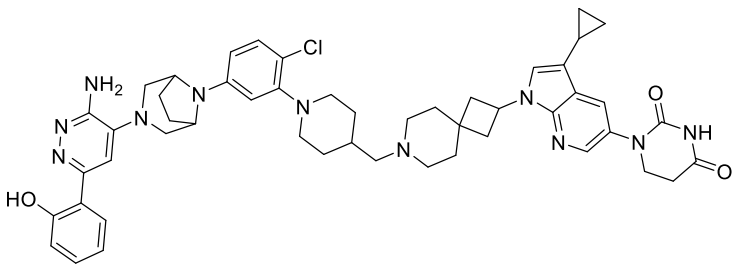
1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-cloro-fenil]piperidin-4-carbaldehído



Se cargó un vial con Pd(dppf)Cl $_2$ (0,029 g, 0,04 mmol) ácido (2-hidroxifenil)borónico (0,065 g, 0,47 mmol), Cs_2CO_3 (0,385 g, 1,18 mmol) e Intermedio 92c (0,17 g, 0,39 mmol) en agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 80 % de EtOAc en éter de petróleo) y la concentración del producto que contiene fracciones dan un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en ácido fórmico (0,5 ml). La

mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 34,5 %) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 519.

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabicilo[3.2.1]octan-8-il]-2-cloro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



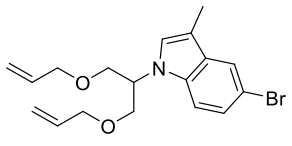
Se cargó un vial con Intermedio 92d (52,8 mg, 0,10 mmol) e Intermedio 2c (40 mg, 0,10 mmol), DCE (1 ml) y NMP (1,0 ml). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 0,5 h. Después, se añadió $Na(OAc)_3BH$ (129 mg, 0,61 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCE (20 ml) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante

HPLC preparativa (Fase móvil A: agua con 10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0,05 % de NH_3H_2O, fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 65 % de B a 90 % de B) dio el compuesto del título (5,09 mg, 5,47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 – 0,72 (2H, m), 0,81 – 0,91 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,71 (5H, s), 1,74 – 1,83 (2H, m), 1,88 – 2,01 (3H, m), 2,17 (4H, dd), 2,22 (2H, d), 2,28 – 2,40 (5H, m), 2,62 (2H, t), 2,76 (2H, t), 3,09 (2H, d), 3,28 (4H, d), 3,81 (2H, t), 4,41 (2H, s), 5,25 (1H, p), 5,97 (2H, s), 6,52 – 6,61 (2H, m), 6,81 – 6,90 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,23 (1H, td), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,87 – 7,97 (2H, m), 8,17 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 896.

Ejemplo 93

Intermedio 93a:

1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-metil-indol

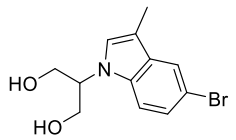


Preparado de manera análoga al Intermedio 64a usando 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (15,0 g, 71,4 mmol) y 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (18,5 g, 107,1 mmol), agitando a

100 °C o 16 h. 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 líquido 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 93b:

2-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)propano-1,3-diol

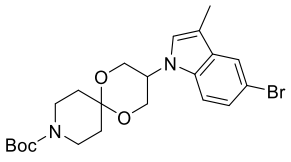


Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,86 g, 2,47 mmol) al Intermedio 93a (18,0 g, 49,4 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (15,4 g, 98,8 mmol) en MeOH (50 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante 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 93c:

3-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

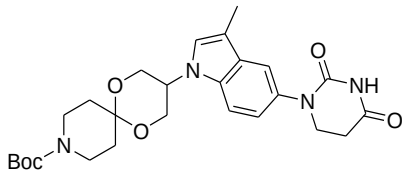


Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,354 g, 1,41 mmol) a 93b (1 g, 3,52 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,104 g, 10,56 mmol) en tolueno (10 ml) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (0,700 g, 42 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,84 (2H, t), 1,93 (2H, t), 2,25 (3H, d), 3,34 – 3,41 (4H, m), 3,93 – 4,01 (2H, m), 4,24 – 4,31 (2H, m), 4,51 – 4,57 (1H, m), 7,21 – 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, d),

7,59 – 7,61 (1H, m), 7,68 (1H, d); *m/z* (ES+) $[M-tBu+H]^+$ = 408,9.

Intermedio 93d:

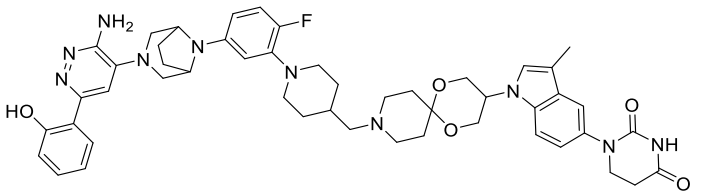
3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 93c (620 mg, 1,33 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (488 mg, 73 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, s), 1,84-1,95 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,73 (2H, t), 3,34 – 3,42 (4H, m), 3,78 (2H, t), 3,96 – 4,03 (2H, m), 4,20 – 4,31 (2H, m), 4,50 – 4,60 (1H, m), 7,05 – 7,11 (1H, m), 7,39 – 7,50 (2H, m), 7,58 (1H, s), 10,27 (1H, s); *m/z* (ES^+), $[M-tBu+H]^+$ = 443,1.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



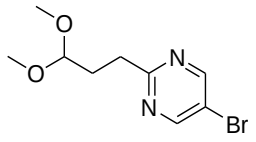
Se añadió TFA (0,300 ml) a una solución del Intermedio 93d (100 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionó la amina desprotegida intermedia. Se añadió ácido fórmico (1,0 ml) al Intermedio 11 g (127 mg, 0,20 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió amina intermedia desprotegida que surge del Intermedio 93d y DCE (0,50 ml) y NMP (0,50 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 40 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM e IPA (3:1 15 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación

mediante RPC (gradiente de elución: 5 a 100 % de MeCN en agua (0,1 % de NH_4HCO_3), y la liofilización proporcionó el compuesto del título (16,0 mg, 8,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,20 – 1,31 (2H, m), 1,54 – 1,67 (1H, m), 1,73 – 1,83 (2H, m), 1,85 – 2,05 (6H, m), 2,11 – 2,16 (2H, m), 2,21 (2H, d), 2,26 (3H, s), 2,41 (4H, s), 2,59 – 2,69 (2H, m), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,26 (2H, d), 3,36 (2H, d), 3,73 – 3,82 (2H, m), 3,92 – 4,01 (2H, m), 4,18 – 4,30 (2H, m), 4,30 – 4,41 (2H, m), 4,47 – 4,57 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,39 – 6,51 (2H, m), 6,82 – 6,98 (3H, m), 7,05 – 7,10 (1H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,40 – 7,50 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,91 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,20 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*) δ-136,38; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 885,4.

Ejemplo 94

Intermedio 94a:

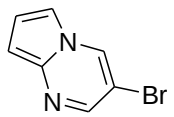
5-bromo-2-(3,3-dimetoxipropil)pirimidina



Se añadió yodo (5,55 g, 21,85 mmol) a zinc (14,29 g, 218,53 mmol) en DMF (30 ml) a t.a. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 min, después se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxipropano (20 g, 109,26 mmol) en DMF (70 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se recolectó. Al filtrado se añadió 5-bromo-2-yodopirimidina (34,2 g, 120,19 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,63 g, 10,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (10,90 g, 38 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,05 – 2,24 (2H, m), 2,92 – 3,05 (2H, m), 3,32 (6H, s), 4,45 (1H, t), 8,69 (2H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 261,0.

Intermedio 94b:

3-Bromopirrolo[1,2-a]pirimidina

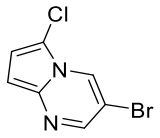


Se añadió ácido fórmico (2 ml, 52,15 mmol) al Intermedio 94a (10 g, 38,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se eliminó a

presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al residuo se añadió reactivo Burgess (36,5 g, 153,19 mmol) en THF (100 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,6 g, 21 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,61 – 6,73 (1H, m), 6,95 – 7,01 (1H, m), 7,16 – 7,23 (1H, m), 8,06 (1H, d), 8,31 – 8,36 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =197,0.

Intermedio 94c:

3-bromo-6-cloro-pirrolo[1,2-a]pirimidina

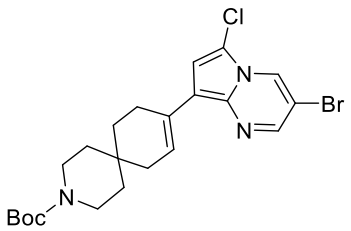


NCS (1,084 g, 8,12 mmol) se añadió al Intermedio 94b (1,6 g, 8,12 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el

compuesto del título (0,430 g, 22,9 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,70 – 6,74 (1H, m), 6,92 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,33 – 8,38 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$= 230,9.

Intermedio 94d:

9-(3-bromo-6-cloro-pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-8-il)-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato de *terc*-butilo

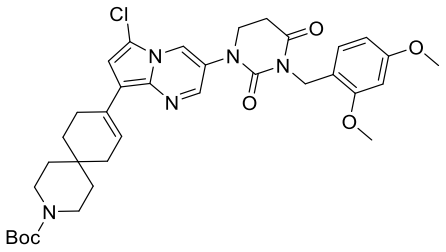


Se añadió $POCl_3$ (0,260 ml, 2,79 mmol) a una mezcla de Intermedio 94c (430 mg, 1,86 mmol) y 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (993 mg, 3,72 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 30 % de DCM en éter de petróleo) dio el compuesto del título (250 mg, 28 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,35 – 1,40 (14H, m), 1,60 (2H, t), 2,07 –

2,13 (2H, m), 2,46 – 2,54 (2H, m), 3,22 – 3,33 (2H, m), 3,37 – 3,49 (2H, m), 6,40 – 6,46 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 480,0.

Intermedio 94e:

9-[6-cloro-3-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-8-il]-3-azaespiro[5.5]undec-9-eno-3-carboxilato de *terc*-butilo

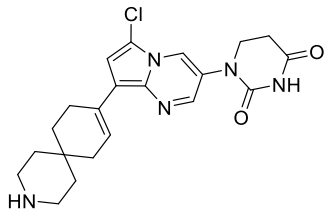


Se añadió 3-[(2,4-dimetoxifenil)metil]hexahidropirimidina-2,4-diona (91 mg, 0,34 mmol) a (1*S*,*2S*)-ciclohexano-1,2-diamina (10,69 mg, 0,09 mmol), K_3PO_4 (199 mg, 0,94 mmol), yoduro de cobre(I) (17,82 mg, 0,09 mmol) e Intermedio 94d (150, 0,31 mmol) en dioxano (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (110 mg, 53 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,33 – 1,37 (3H, m), 1,40 (9H, s), 1,61 (2H, t), 2,07 – 2,15 (2H, m), 2,53 – 2,60 (2H, m), 3,26 –

3,31 (2H, m), 3,37 – 3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (2H, t), 4,79 (2H, s), 6,43 – 6,52 (2H, m), 6,56 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,20 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,61 (1H, d)); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 608,2.

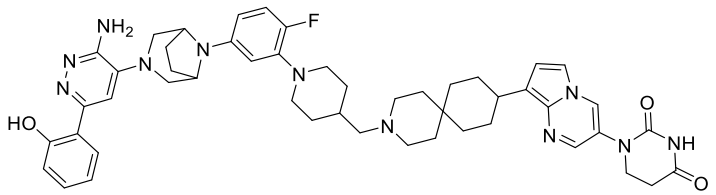
Intermedio 94f:

1-[8-(3-azaespiro[5.5]undec-9-en-9-il)-6-cloro-pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió ácido metanosulfónico (159 mg, 1,66 mmol) al Intermedio 94e (110 mg, 0,17 mmol) en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0 a 50 % de MeCN en agua) dio el compuesto del título (40,0 mg, 58 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,37 – 1,44 (4H, m), 1,61 (2H, t), 2,08 – 2,15 (2H, m), 2,53 – 2,59 (2H, m), 2,73 – 2,72 (6H, m), 3,80 – 3,88 (2H, m), 6,44 – 6,49 (1H, m), 7,19 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,56 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 414,2.

1-[8-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



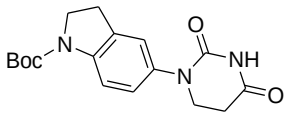
Se añadió Pd-C (5 mg, 0,05 mmol) al Intermedio 94f (35 mg, 0,08 mmol) en DMF (2,00 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 10 h a t.a. La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, el filtrado se concentró dio la amina libre. Se añadió ácido fórmico (1 ml, 26,07 mmol) al Intermedio 11g (53,5 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó DCM (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 ml) y salmuera (2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al aldehído crudo se le añadió amina libre en DMF (2,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (35,8 mg, 0,17 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó DCM (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac.

sat. (2 ml) y salmuera (2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 53-74 % de MeCN en agua con 10 mmol/l de NH_4HCO_3+ 0,05 % de NH_3H_2O) dio el compuesto del título (0,56 mg, 0,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,54 – 1,31(6H, m), 1,34 – 1,41 (2H, m), 1,50 – 1,83 (11H, m), 1,91 – 1,98 (2H, m), 2,10 – 2,22 (4H, m), 2,29 – 2,40 (3H, m), 2,64 (3H, t), 2,75 (2H, t), 2,90 – 2,98 (1H, m), 3,10 (2H, d), 3,23 – 3,29 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,31 – 4,38 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,38 – 6,52 (2H, m), 6,84 – 6,97 (4H, m), 7,21 – 7,27 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,89 – 7,93 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,63 (1H, d), 10,51 (1H, s), 14,18 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,38; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 868,4.

Ejemplo 95

Intermedio 95a:

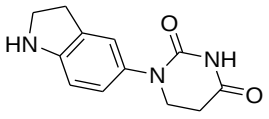
5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 5-bromoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 10,06 mmol) a hexahidropirimidina-2,4-diona (2,296 g, 20,12 mmol), Cs_2CO_3 (9,83 g, 30,18 mmol), GPhos (0,378 g, 0,70 mmol) y GPhos Pd G6 (0,665 g, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 5 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,8 g, 54 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,49 – 1,54 (9H, s), 2,67 – 2,71 (2H, t), 3,04 – 3,09 (2H, t), 3,69 – 3,73 (2H, t), 3,90 – 3,96 (2H, t), 7,06 – 7,09 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,47 – 7,69 (1H, m), 10,31 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 331,9.

Intermedio 95b:

1-indolin-5-ilhexahidropirimidina-2,4-diona

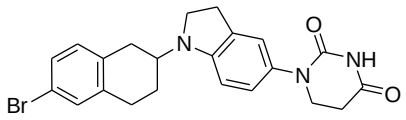


Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (1,122 g, 6,52 mmol) al Intermedio 95a (1,8 g, 5,43 mmol) en MeOH

(15 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5 a 40 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (800 mg, 63 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,64 – 2,68 (2H, t), 2,88 – 2,93 (2H, t), 3,41 – 3,45 (2H, t), 3,64 (2H, t), 5,53 (1H, s), 6,47 (1H, d), 6,80 – 6,83 (1H, m), 6,96 (1H, d), 10,20 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 232,1.

Intermedio 95c:

1-[1-(6-bromotetralin-2-il)indolin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

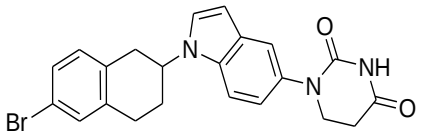


Se añadió 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1*H*)-ona (759 mg, 3,37 mmol) al Intermedio 95b (780 mg, 3,37 mmol) en ácido acético (7 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 10 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2145 mg, 10,12 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (75 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 67 %) como un sólido marrón. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 440,1.

Intermedio 95d:

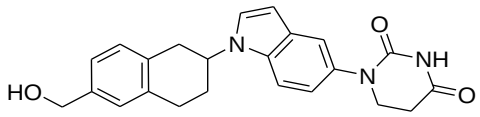
1-[1-(6-bromotetralin-2-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió óxido de manganeso(IV) (1,974 g, 22,71 mmol) a una solución agitada del Intermedio 95c (1 g, 2,27 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,830 g, 83 %) como un sólido marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 438,0.

Intermedio 95e:

1-[1-[6-(hidroximetil)tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



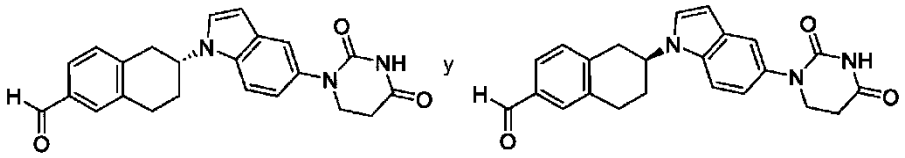
Se añadió XPhos Pd G2 (0,090 g, 0,11 mmol) al Intermedio 95d (1 g, 2,28 mmol) y (tributilestannil)metanol (0,366 g, 1,14 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con solución de KF ac. sat. (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 5 % de EtOH en DCM) dio el compuesto del título (0,430 g, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,13 – 2,19 (1H, m), 2,22 – 2,30 (1H, m), 2,71 – 2,75 (2H, m), 2,85 – 2,91 (1H, m), 3,02 – 3,10 (1H, m), 3,19 (2H, d), 3,77 (2H, t), 4,48 (2H, d), 4,82 – 4,89 (1H, m), 5,13 (1H, t), 6,49 (1H, d), 7,08 – 7,13 (4H, m), 7,49 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,60 (1H, d), 10,29 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 390,0.

Intermedio 95f e Intermedio 95g:

(2*R*)-2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]tetralin-6-carbaldehído

y

(2*S*)-2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]tetralin-6-carbaldehído

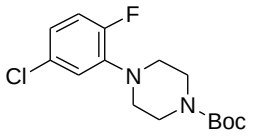


Se añadió MnO_2 (938 mg, 10,78 mmol) al Intermedio 95e (420 mg, 1,08 mmol) en DCM (5 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK SB 2x25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MTBE (0,5 % 2 M de NH_3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: isocrático 30 % de Fase Móvil A y 70 % de Fase Móvil B; longitud de onda: 220/254 nm; RT1: 14,16 min; RT2: 18,935 min; Solvente de muestra: EtOH) separaron los enantiómeros. El Intermedio 95f, que se eluyó primero de la columna (40,0 mg, 9 %) se obtuvo como un sólido gris (ee= 100 %, *configuración absoluta aun no confirmada). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,18 – 2,22 (1H, m), 2,28 – 2,35 (1H, m), 2,74 (2H, t), 3,01 – 3,06 (1H, m), 3,12 – 3,20 (1H, m), 3,28 –3,32(2H, m), 3,79 (2H, t), 4,91 – 4,97 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,08 – 7,11 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,69 – 7,72 (1H, m), 7,75 (1H, d), 9,98 (1H, s),

10,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 388,1. El Intermedio 95 g, que eluyó segundo de la columna (60,0 mg, 14 %) se obtuvo como un sólido gris (ee= 97,5 %, *configuración absoluta aun no confirmada). ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,17 – 2,24 (1H, m), 2,28 – 2,36 (1H, m), 2,70 – 2,76 (3H, m), 3,01 – 3,06 (1H, m), 3,13 – 3,20 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,91 – 4,97 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,69 – 7,72 (1H, m), 7,75 (1H, s), 9,98 (1H, s), 10,28 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 388,15.

Intermedio 95h:

4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

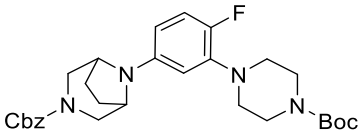


Se añadió NaO*t*Bu (5,51 g, 57,29 mmol) a 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (3,56 g, 19,10 mmol), 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (4 g, 19,10 mmol), Pd_2dba_3 (0,874 g, 0,95 mmol) y BINAP (1,189 g, 1,91 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua

(250 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (5,30 g, 88 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,43 (9H, s), 2,96–3,01 (4H, m), 3,44–3,49 (4H, m), 7–7,08 (2H, m), 7,19–7,22 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 315,2.

Intermedio 95i:

8-[3-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

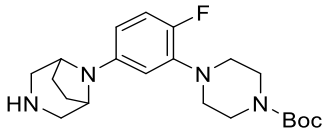


Se añadió 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (0,939 g, 3,81 mmol) al Intermedio 95 h (1 g, 3,18 mmol), RuPhos Pd G3 (0,266 g, 0,32 mmol), RuPhos (0,148 g, 0,32 mmol) y Cs_2CO_3 (3,11 g, 9,53 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (150 ml), y se lavó con NH_4Cl ac. sat. (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (1,40 g, 84 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, s), 1,63 – 1,68 (2H, m), 1,87 – 1,92 (2H, m), 2,92 – 2,95 (4H, m), 3,09 – 3,12 (1H, m), 3,22 – 3,25 (1H, m), 3,41 – 3,48 (4H, m), 3,55 – 3,60 (2H, m), 4,23 – 4,27 (2H, m), 5,05 – 5,09 (2H, m), 6,42–6,47 (2H, m), 6,93–6,98 (1H, m), 7,32–7,39 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 525,4.

Intermedio 95j:

4-[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

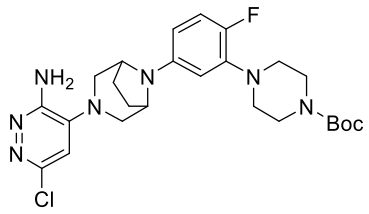


Se añadió 10 % de Pd/C (200 mg, 0,19 mmol) al Intermedio 95i (1,3 g, 2,48 mmol) en MeOH (50 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,870 g, 90 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, s), 1,78 –1,95 (4H, m), 2,35 – 2,42 (2H, m), 2,89 – 2,99 (6H, m), 3,41 – 4,50 (4H, m), 3,98 – 4,07 (2H,

m), 6,28–6,41 (2H, m), 6,87–6,96 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 391,1.

Intermedio 95k:

4-[5-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

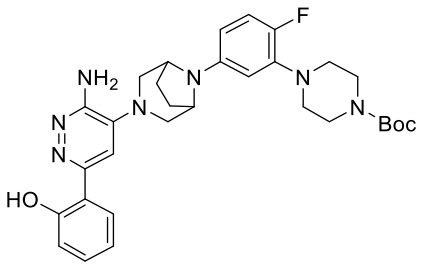


Se añadió 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (499 mg, 2,39 mmol) al Intermedio 95j (850 mg, 2,18 mmol) y DIPEA (1,141 ml, 6,53 mmol) en DMSO (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (125 ml) y se lavó con NH_4Cl ac. sat. (125 ml), la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (930 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (9H, s), 1,88 – 2,02 (2H, m), 2,07 – 2,11 (2H, m), 2,88 – 2,98 (6H, m),

3,11 – 3,16 (2H, m), 3,27 – 3,33 (4H, m), 4,29 – 4,34 (2H, m), 5,80 (2H, s), 6,4–6,49 (2H, m), 6,85 (1H, s), 6,88–7,0 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 518,3.

Intermedio 95l:

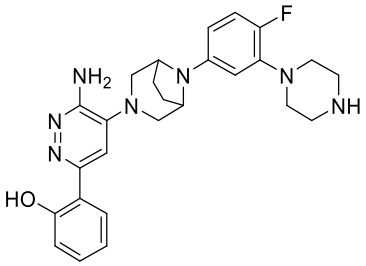
4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 6f partiendo del Intermedio 95k (910 mg, 1,76 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (620 mg, 61 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, s), 1,91 – 1,96 (2H, m), 2,11 – 2,17 (2H, m), 2,92–3,01 (4H, m), 3,09 – 3,12 (2H, m), 3,22 – 3,27 (2H, m), 3,43 – 3,51 (4H, m), 4,35 – 4,40 (2H, m), 5,96 (2H, s), 6,45–6,52 (2H, m), 6,82–6,9 (2H, m), 6,94–7,0 (1H, m), 7,19–7,26 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,87–7,93 (1H, m), 14,18 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 576,3.

Intermedio 95m:

2-[6-amino-5-[8-(4-fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol

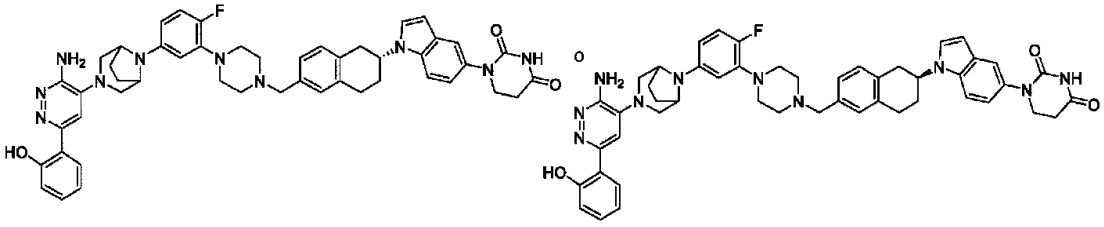


Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) al Intermedio 95 l (600 mg, 1,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo. El sólido se recolectó y se secó para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 81 %) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,90 – 2,08 (4H, m), 3,14 – 3,29 (8H, m), 3,31 – 3,40 (2H, m), 4,01 – 4,05 (2H, m), 4,39 – 4,45 (2H, m), 6,53 – 6,56 (2H, m), 6,94 – 7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d), 7,34 – 7,48 (2H, m), 7,50 (1H, d), 9,38 (2H, s), 14,74 (1H, s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 476,2.

1-[1-[(2*S*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[1-[(2*R*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32,8 mg, 0,15 mmol) a una solución agitada de Intermedio 95f (20 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 95 m (49,1 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante HPLC preparativa (Xbridge Prep Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0,05 %

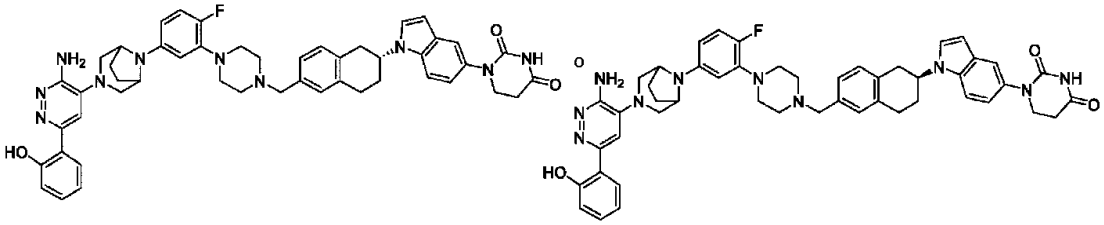
de NH_3H_2O); Fase móvil B: ACN, gradiente: 57 % de B a 70 % de B) dio el compuesto del título (10,0 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,92 – 1,98 (2H, m), 2,11 – 2,20 (3H, m), 2,27 – 2,32 (1H, m), 2,52 – 2,56 (4H, m), 2,73 (2H, t), 2,89 – 2,95 (1H, m), 2,99 – 3,14 (7H, m), 3,18 – 3,28 (4H, m), 3,47 – 3,52 (2H, m), 3,78 (2H, t), 4,35 – 4,38 (2H, m), 4,85 – 4,90 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,43 – 6,51 (3H, m), 6,84 – 6,89 (2H, m), 6,91 – 6,97 (1H, m), 7,07 – 7,15 (4H, m), 7,21 – 7,26 (1H, m), 7,45 – 7,50 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,91 (1H, d), 10,28 (1H, s), 14,19 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,59; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 847,3.

Ejemplo 96

1-[1-[(2*S*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

o

1-[1-[(2*R*)-6-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]tetralin-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



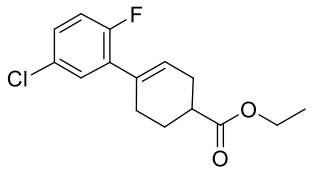
Se añadió el intermedio 95g (30 mg, 0,08 mmol) al Intermedio 95 m (73,6 mg, 0,15 mmol) en DCE (2 ml) y NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (49,2 mg, 0,23 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (5 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep Shield RP18 OBD, fase móvil A: Agua (con 10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0,05 % de NH_3H_2O), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 40 % de B a 58 % de B en 8 min) dio el compuesto del título (15,0 mg, 22 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,90 – 1,98 (2H, m), 2,10 – 2,19 (3H, m), 2,22 – 2,30 (1H, m), 2,52 – 2,54 (1H, m), 2,73 (2H, t), 2,87 – 2,94 (1H, m), 2,99 – 3,13 (6H, m), 3,15 – 3,21 (5H, m), 3,22 – 3,26 (2H, d), 3,45 – 3,53 (2H, m), 3,78 (2H, t), 4,07 – 4,13 (1H, m), 4,32 – 4,39 (2H, m), 4,83 – 4,91 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,42 – 6,51 (3H, m), 6,82 – 6,89 (2H, m),

6,91 – 6,97 (1H, m), 7,03 – 7,15 (4H, m), 7,20 – 7,26 (1H, m), 7,43 – 7,50 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,90 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,18 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -136,59; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 847,3.

Ejemplo 97 y Ejemplo 98

Intermedio 97a:

4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)ciclohex-3-ene-1-carboxilato de etilo

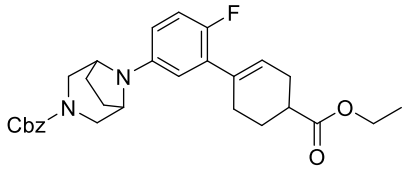


Se añadió aducto de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) diclorometano (0,780 g, 0,95 mmol) a 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (4 g, 19,10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-carboxilato de etilo (5,35 g, 19,10 mmol) y Cs_2CO_3 (18,67 g, 57,29 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se

filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título (4,0 g, 74 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,19 (3H, t), 1,62 – 1,75 (1H, m), 1,95 – 2,09 (1H, m), 2,22 – 2,46 (4H, m), 2,55 – 2,65 (1H, m), 4,06 – 4,15 (2H, m), 5,96 –5,98 (1H, m), 7,14 – 7,25 (1H, m), 7,29 – 7,36 (2H, m).

Intermedio 97b:

8-[3-(4-etoxicarbonilciclohexen-1-il)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

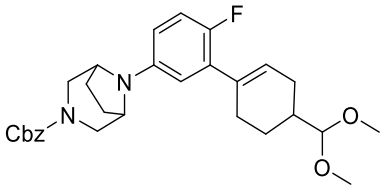


Preparado en un método análogo al Intermedio 6e partiendo del Intermedio 97a (2 g, 7,07 mmol), La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,4 g, 40 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,17 – 1,22 (3H, m), 1,61 – 1,73 (3H, m), 1,85 – 1,91 (2H, m), 1,99 – 2,07 (1H, m), 2,28 – 2,46 (4H, m), 2,57 – 2,64 (1H, m), 3,08 – 3,12 (1H, m), 3,20 – 3,23 (1H, m), 3,59 (2H, d), 4,06 – 4,13 (2H, m), 4,25

(2H, d), 5,07 (2H, d), 5,88 (1H, s), 6,68 – 6,71 (1H, m), 6,72 – 6,77 (1H, m), 6,94 – 7,00 (1H, m), 7,29 – 7,39 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 493,4.

Intermedio 97c:

8-[3-[4-(dimetoximetil)ciclohexen-1-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Se añadió gota a gota DIBAL-H (1M en DCM) (1,523 ml, 1,52 mmol) a una solución de Intermedio 97b (500 mg, 1,02 mmol) en DCM (10 ml) a -60 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al residuo bruto se le añadió ortoformiato de trimetilo (323 mg, 3,05 mmol) y *p*TsOH•H_2O (19,31 mg, 0,10 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del

título (300 mg, 59 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,29 – 1,40 (1H, m), 1,61 – 1,68 (2H, m), 1,81 – 1,99 (5H, m), 2,19 (1H, d), 2,25 – 2,42 (2H, m), 3,10 (1H, d), 3,22 (1H, d), 3,28 (6H, s), 3,58 (2H, d), 4,15 (1H, d), 4,20 – 4,32 (2H, m), 5,07 (2H, d), 5,84 – 5,87(1H, m), 6,67 – 6,77 (2H, m), 6,93 – 7,00 (1H, m), 7,28 – 7,42 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 495,4.

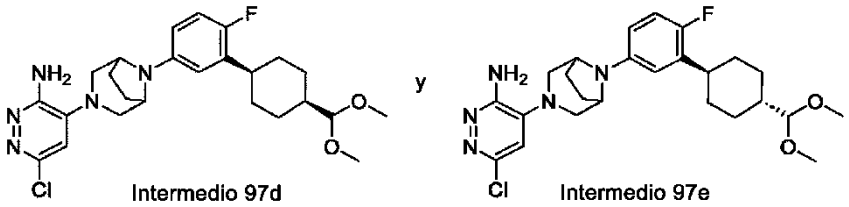
Intermedio 97d:

6-cloro-4-[8-[3-[(1*s*,4*s*)-4-(dimetoximetil)ciclohexil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

Y

Intermedio 97e:

6-cloro-4-[8-[3-[(1*r*,4*r*)-4-(dimetoximetil)ciclohexil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina

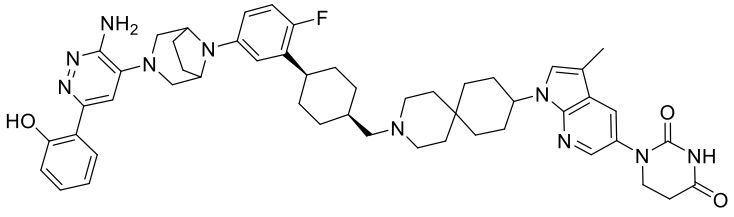


Intermedio 97d y Intermedio 97e

Se añadió Pd/ C (200 mg, 0,188 mmol) al Intermedio 97c (580 mg, 1,17 mmol) en DCM (50 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar un producto crudo. A este residuo se le añadió DIPEA (0,491 ml, 2,81 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (215 mg, 1,03 mmol) y DMSO (7 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo, después 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio la mezcla de isómeros trans y cis como una goma amarilla. La mezcla se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una columna: CHIRALPAK IF 2x25 cm, 5 µm; Fase móvil A: MTBE (con 0,5 % de NH_3 en MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 11 ml/min; Gradiente: isocrático 10 % fase móvil B; Longitud de onda: 220/254 nm) dio el isómero cis, Intermedio 97d (60,0 mg, 13,05 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*)L δ 1,38 – 1,96 (13H, m), 2,05 – 2,10 (2H, m), 2,72 – 2,77 (1H, m), 2,91 – 2,95 (2H, m), 3,16 – 3,19 (2H, m), 3,26 (6H, s), 4,67 (1H, d), 5,78 (2H, s), 6,62 – 6,99 (4H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 490,5. Y dio el isómero trans, Intermedio 97e (110 mg, 23,93 %) como sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,10 (1H, s), 1,11 – 1,26 (2H, m), 1,40 – 1,99 (10H, m), 2,08 (2H, d), 2,57 –

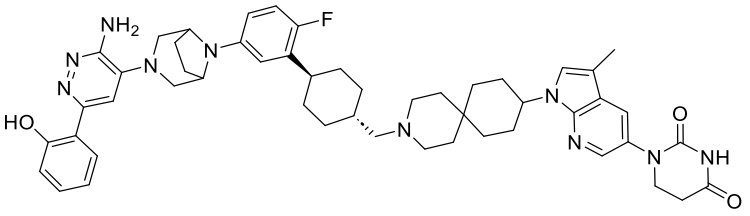
2,70 (1H, m), 2,93 (2H, d), 3,17 (2H, d), 3,25 (6H, s), 4,02 (1H, d), 5,80 (2H, s), 6,61 – 6,97 (4H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 490,4.

1-[1-[3-[[(1*s*,4*s*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]ciclohexil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (EJEMPLO 97)



y

1-[1-[3-[[(1*r*,4*r*)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]ciclohexil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (EJEMPLO 98)



Se añadió $PdCl_2$(dppf) (6,42 mg, 8,78 µmol) al Intermedio 97d (43 mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (86 mg, 0,26 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)borónico (24,21 mg, 0,18 mmol) en agua (0,5 ml) y dioxano (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash de sílice (gradiente de elución 0 a 5 % de MeOH) para proporcionar 2-(6-amino-5-(8-(3-(4-(dimetoximetil)ciclohexil)-4-fluorofenil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo. Debido al bajo rendimiento, el material se usó directamente para la siguiente etapa. Al residuo se añadió ácido fórmico (1 ml, 26,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 ac. sat. (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Al material crudo se le añadió el Intermedio 58a (34,7 mg, 0,09 mmol), NMP (2,000 ml) y DCE (2,00 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55,8 mg, 0,26 mmol). La

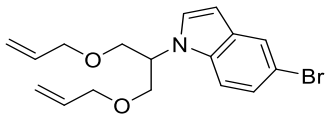
mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. Durante la aminación reductora parte del isómero cis se epimerizó a isómero trans. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), y se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 saturado (10 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Para separar los diastereoisómeros, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xselect CSH Prep C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 25 ml/min ml/min; Gradiente: 29 % de B a 34 % de B durante 10 min; Longitud de onda: 254 nm/220 nm nm; RT1 8,57 min, RT2 9,23 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el isómero cis Ejemplo 97 (4,10 mg, 5 %). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,94 – 1,03 (2H, m), 1,26 – 1,35 (2H, m), 1,37 – 1,41 (2H, m), 1,51 – 1,63 (3H, m), 1,63 – 1,73 (4H, s), 1,73 – 1,83 (4H, m), 1,84 – 1,91 (2H, m), 1,91 – 2,04 (4H, m), 2,09 – 2,19 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,31 – 2,40 (4H, m), 2,67 – 2,72 (1H, m), 2,74 – 2,78 (2H, m), 3,06 – 3,11 (2H, m), 3,26 –3,29 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,37 – 4,42 (2H, m), 4,57 – 4,63 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,70 – 6,75 (1H, m), 6,78 – 6,82 (1H, m), 6,85 – 6,90 (2H, m), 6,93 – 6,98 (1H, m), 7,21 – 7,25 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,89 – 7,92 (1H, m), 8,17 (1H, s), 10,39 (1H, s), 14,17 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -133,61. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 881,7. Y el isómero trans Ejemplo 98 (5,00 mg,

6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,29 – 1,35(2H, m), 1,37 – 1,42(2H, m), 1,53 – 1,68 (4H, m), 1,68 – 1,75 (8H, m), 1,78 – 1,84 (2H, m), 1,93 – 2,05 (5H, m), 2,11 – 2,18 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,40 – 2,43 (5H, m), 2,68 – 2,73 (1H, m), 2,73 – 2,79 (2H, m), 3,06 – 3,12 (2H, m), 3,28 (3H, m), 3,81 (2H, t), 4,39 – 4,43 (2H, m), 4,56 – 4,64 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,69 – 6,76 (1H, m), 6,77 – 6,83 (1H, m), 6,83 – 6,91 (2H, m), 6,92 – 6,99 (1H, m), 7,20 – 7,27 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,89 – 7,94 (1H, m), 8,17 (1H, d), 8,28 (1H, s), 10,39 (1H, s),14,12 (1H, s). ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -133,23. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 881,4.

Ejemplo 99

Intermedio 99a:

1-[2-aliloxi-1-(aliloximetil)etil]-5-bromo-indol

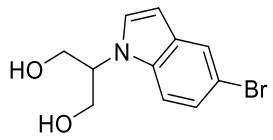


Se añadieron 1,3-Bis(aliloxi)propan-2-ol (6,16 ml, 35,03 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfanoilideno)acetonitrilo (9,18 ml, 35,03 mmol) a una solución de 5-bromo-1*H*-indol (4,579 g, 23,36 mmol) en

tolueno (78 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 19 h. Se añadieron más 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (6,16 ml, 35,03 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfanoilideno)acetonitrilo (9,18 ml, 35,03 mmol) y la agitación se continuó a 100 °C durante 23 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 25 % de EtOAc en hexanos; 2.ª purificación: gradiente de elución: 10 a 100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 3,72 - 3,84 (4H, m), 3,86 - 3,95 (4H, m), 4,87 (1H, quin), 5,03 - 5,19 (4H, m), 5,77 (2H, ddt), 6,45 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,48 - 7,57 (2H, m), 7,71 (1H, d); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 350,2.

Intermedio 99b:

2-(5-bromoindol-1-il)propan-1,3-diol

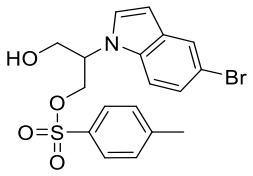


Se añadió Pd(PPh3)4 (0,867 g, 0,75 mmol) a una suspensión del Intermedio 99a (5,254 g, 15,00 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (4,68 g, 30,00 mmol) en MeOH (75 ml)

bajo argón. El matraz se evacuó y se rellenó con argón (3x). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3,5 horas, y después se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 80 % de acetona en hexanos, 2.ª purificación: gradiente de elución: 0 a 60 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (4,13 g, 102 %) como un aceite rojo. El producto contiene ~37 mol %/11 % en peso de EtOAc y otras impurezas menores, el material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 3,69 - 3,87 (4H, m), 4,45 (1H, br t), 4,87 (2H, br t), 6,42 (1H, d), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,45 (1H, br d), 7,50 (1H, d), 7,65 - 7,77 (1H, m); *m/z* ES$^+$ $[M+H]^+$ = 270,1.

Intermedio 99c:

[2-(5-bromoindol-1-il)-3-hidroxi-propil] 4-metilbencenosulfonato

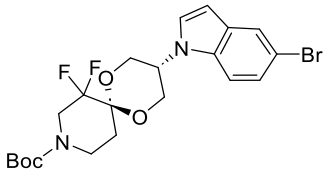


A una solución del Intermedio 99b (2,93 g, 10,85 mmol), cloruro de 4-metilbencenoesulfonilo (2,482 g, 13,02 mmol), 4,4,4-trifluoro-1-fenilbutan-1,3-diona

(0,469 g, 2,17 mmol) y cloruro de hierro(III) (0,063 ml, 1,09 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió DIPEA (3,60 ml, 20,62 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se eliminó el disolvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10–50 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (4,32 g, 94 %) como un sólido naranja claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,81 - 1,92 (1H, m), 2,40 (3H, s), 3,98 - 4,06 (2H, m), 4,40 (2H, d), 4,66 (1H, quin), 6,45 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,17 - 7,26 (4H, m), 7,54 (2H, d), 7,70 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 424,1.

Intermedio 99d:

(3*r*,6*r*)-3-(5-bromoindol-1-il)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

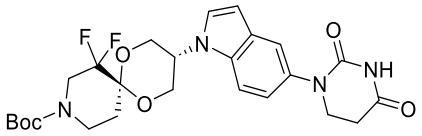


Una solución de Intermedio 99c (2,12 g, 5 mmol) y 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,52 g, 15,00 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio 1M en THF (15 ml, 15,00 mmol). La reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 1 h. La reacción se

diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NH_4Cl ac. saturada. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-40 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (891 mg, 36,6 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,44 - 1,48 (9H, m), 1,94 - 2,00 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,78 (2H, t), 4,18 (2H, br d), 4,60 (3H, br s), 6,52 (1H, d), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,56 (1H, br s), 7,76 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 487,1.

Intermedio 99e:

(3*r*,6*r*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

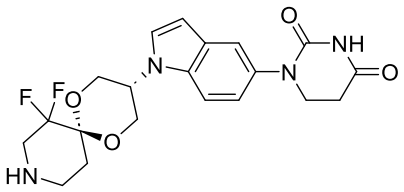


Una solución del Intermedio 99d (0,852 g, 1,75 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (0,399 g, 3,50 mmol), K_3PO_4 (0,742 g, 3,50 mmol) y *t*BuBrettPhos Pd G3 (0,299 g, 0,35 mmol) en dioxano (10 ml) se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La reacción se agitó a 95 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a t.a. Se diluyó

con DCM (30 ml), se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró hacia abajo. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20-100 % de EtOAc en hexanos, después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,502 g, 55,2 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,45 (9H, s), 2,00 (2H, br s), 2,82 (2H, t), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,74 - 3,83 (2H, m), 3,86 (2H, t), 4,20 (2H, dd), 4,59 - 4,69 (3H, m), 6,58 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,49 - 7,56 (2H, m), 7,58 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 521,3.

Intermedio 99f:

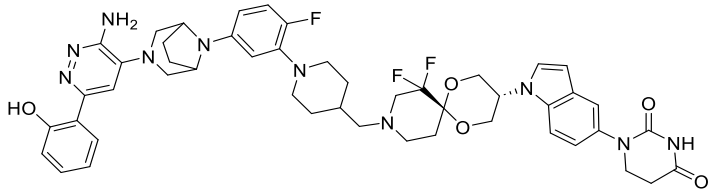
1-[1-((3*r*,6*r*)-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



A una solución del Intermedio 99e (505 mg, 0,97 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1,5 ml, 19,40 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml), y se añadió resina de carbonato

(1 g, 2,5-3,5 mmol/g). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h y la resina se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (205 mg, 50,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,62 - 2,75 (2H, m), 3,12 - 3,20 (2H, m), 3,66 - 3,73 (2H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 4,20 - 4,30 (2H, m), 4,30 - 4,43 (2H, m), 4,76 - 4,98 (1H, m), 6,53 (1H, d), 7,07 - 7,13 (1H, m), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,67 (1H, d), 10,25 (1H, s), protón NH no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 421,1.

1-[1-[(3*r*,6*r*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



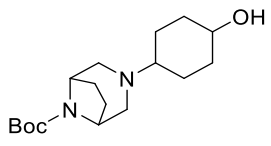
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 99f (21,02 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título, el isómero trans (30,0 mg, 66,2 %) como un sólido blanco

después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,24 (2H, br d), 1,58 - 1,69 (1H, m), 1,72 - 1,83 (4H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,06 - 2,21 (4H, m), 2,29 (2H, br d), 2,61-2,68 (2H, m), 2,68 - 2,83 (4H, m), 3,09 (2H, br d), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,35 - 3,41 (2H, m), 3,75 (2H, t), 4,19 (2H, br dd), 4,33 (4H, br d), 4,83 (1H, br s),5,92 (2H, s), 6,41 (1H, br d), 6,44 - 6,50 (1H, m), 6,51 (1H, d), 6,79 - 6,88 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,42 - 7,50 (2H, m),7,57 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,89 (1H, d), 10,25 (1H, s), 14,03 - 14,23 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 907,5.

Ejemplo 100

Intermedio 100a:

3-(4-hidroxiciclohexil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

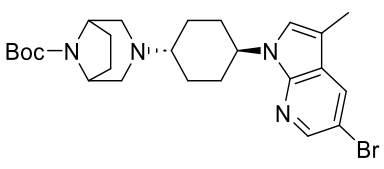


A una solución de 4-hidroxiciclohexan-1-ona (1,14 g, 10 mmol) y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,12 g, 10,00 mmol) en THF

(45 ml) se añadió DIPEA (5,2 ml, 30,00 mmol) y $MgSO_4$ (0,722 g, 6,00 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 10 min. después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,24 g, 20,00 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. Se eliminó el disolvente, y el residuo se repartió entre solución de $NaHCO_3$ (40 ml) y DCM (80 ml). La fase orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20-100 % de EtOAc en hexano después 10 % de MeOH en EtOAc con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (2,25 g, 72,5 %) como una goma incolora, una mezcla de isómeros cis y trans. (La NMR mostró una relación de 39:61). ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,04 - 1,16 (2H, m), 1,28 - 1,45 (11H, m), 1,51 - 1,84 (8H, m), 2,04 - 2,33 (3H, m), 2,51 - 2,68 (2H, m), 3,30 - 3,64 (1H, m), 3,95 - 4,01 (2H, m), 4,23 - 4,48 (1H, m). No se detectó la masa deseada.

Intermedio 100b:

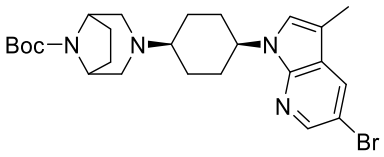
3-[(1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Y

Intermedio 100c:

3-[(1*s*,4s)-4-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclohexil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

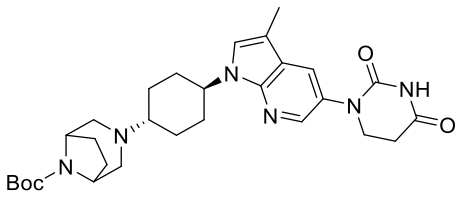


A una solución del Intermedio 100a (2,18 g, 7,02 mmol) y 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (1,482 g, 7,02 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 2-(tributil-*l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (1,8 ml, 7,02 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el isómero trans, Intermedio 100b (0,302 g, 8,54 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,45 - 1,47 (9H, m), 1,53 - 1,60 (2H, m), 1,72 (2H, br s), 1,84 - 1,90 (2H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,07 - 2,17 (6H, m), 2,28 (4H, s), 2,82 - 2,86 (2H, m), 4,19 (2H, br s), 4,70 - 4,78 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 503,3. Y el isómero cis, Intermedio 100c

(0,760 g, 21,50 %) como sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,44 - 1,46 (9H, m), 1,52 - 1,57 (2H, m), 1,73 - 1,85 (6H, m), 1,96 (2H, br d), 2,08 (2H, br d), 2,26 (3H, s), 2,32 - 2,43 (1H, m), 2,52 (2H, br s), 2,58 - 2,64 (2H, m), 4,13 (2H, br s), 4,58 - 4,66 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,24 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 503,3.

Intermedio 100d:

3-[(1*r*,4*r*)-4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclohexil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

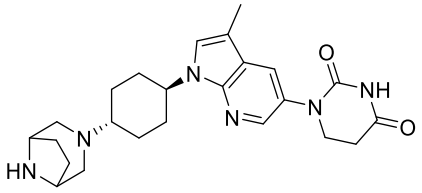


Preparado en un método análogo al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 100b (331 mg, 0,66 mmol) dio el compuesto del título (225 mg, 63,8 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,39 - 1,44 (10H, m), 1,43 - 1,55 (2H, m), 1,60 - 1,71 (2H, m), 1,75 - 1,86 (2H, m), 1,91 - 1,97 (2H, m), 1,97 - 2,05 (4H, m), 2,14 - 2,22 (2H, m), 2,24 - 2,30 (3H, m), 2,70 - 2,79 (2H, m), 2,80 - 2,88 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,04 - 4,12 (2H, m), 4,67 (1H, br

s), 7,30 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 537,6.

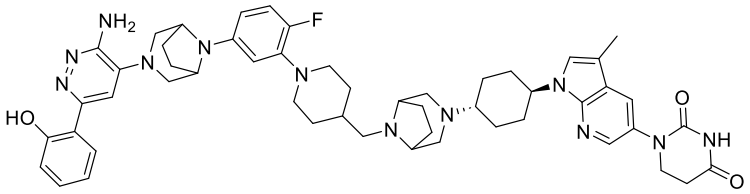
Intermedio 100e:

1-[1-[(1*r*,4*r*)-4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 100d (220 mg, 0,41 mmol) dio el compuesto del título (145 mg, 81 %) como un sólido blanco en forma de base libre. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 437,3.

1-[1-[(1*r*,4*r*)-4-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

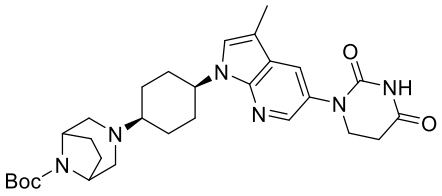


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 100e (32,7 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 45-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) seguido de FSC (20-100 % Disolvente B en DCM; disolvente B: 10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (18 mg, 39 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (2H, br d), 1,42 - 1,56 (3H, m), 1,56 - 1,68 (2H, m), 1,80 - 2,15 (16H, m), 2,15 - 2,25 (3H, m), 2,25 - 2,29 (3H, m), 2,57 - 2,69 (2H, m), 2,69 - 2,78 (4H, m), 2,98 - 3,19 (4H, m), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,33 - 3,40 (2H, m), 3,80 (2H, t), 4,33 (2H, br s), 4,60 - 4,75 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,38 - 6,50 (2H, m), 6,81 - 6,96 (3H, m), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,84 - 7,91 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 923,8.

Ejemplo 101

Intermedio 101a:

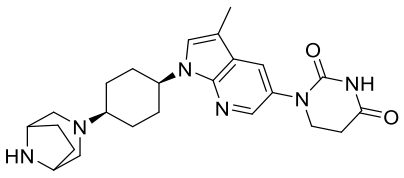
3-[(1*s*,4*s*)-4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclohexil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 100c (744 mg, 1,48 mmol) dio el compuesto del título (451 mg, 56,9 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,39 - 1,42 (9H, m), 1,43 - 1,50 (2H, m), 1,68 - 1,77 (4H, m), 1,82 - 1,90 (4H, m), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,39 - 2,44 (2H, m), 2,61 (2H, br d), 2,74 (2H, t), 3,79 (2H, t), 3,99 - 4,06 (2H, m), 4,57 (1H, br s), 7,42 (1H, s), 7,85 (1H, d), 8,16 - 8,17 (1H, m), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 537,6

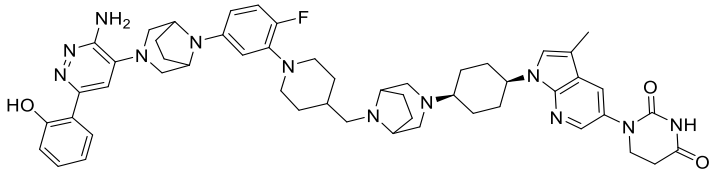
Intermedio 101b:

1-[1-[(1*s*,4*s*)-4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 101a (450 mg, 0,84 mmol) dio el compuesto del título (315 mg, 86 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 437,3.

1-[1-[(1*s*,4*s*)-4-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclohexil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



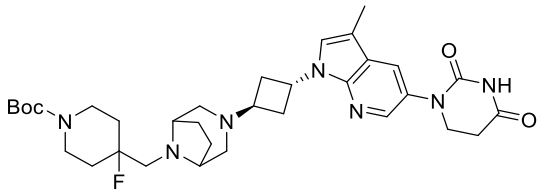
Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 101b (22 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 13d (25,1 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 20 a 60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,2 mg, 30,8 %) un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,18 - 1,34 (2H, m), 1,37 - 1,56 (3H, m), 1,59 - 1,69 (2H, m), 1,70 - 1,77 (2H, m),

1,77 - 2,01 (11H, m), 2,04 - 2,27 (8H, m), 2,28 - 2,36 (1H, m), 2,51 - 2,58 (2H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,68 - 2,78 (2H, m), 3,00 - 3,16 (4H, m), 3,18 - 3,26 (2H, m), 3,32 - 3,35 (2H, m), 3,35 - 3,38 (1H, m), 3,79 (2H, t), 4,33 (2H, br s), 4,59 (1H, br s), 5,92 (2H, s), 6,31 - 6,48 (2H, m), 6,73 - 6,94 (3H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,83 - 7,90 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 923,8.

Ejemplo 102

Intermedio 102a:

4-[[(1*r*,3*r*)-3-[3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

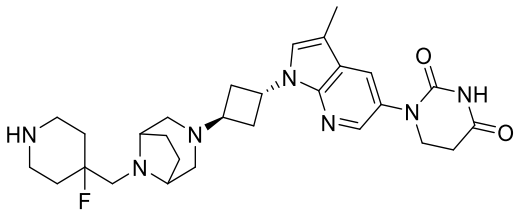


Preparado en un método análogo al Intermedio 25f partiendo del Intermedio 41e (172 mg, 0,42 mmol) y el Intermedio 25e (0,473 g, 1,29 mmol). La purificación mediante SFC (gradiente de elución: 10-60 % de EtOAc en hexano,

después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (241 mg, 92 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,42 - 1,48 (10H, m), 1,59 - 1,74 (2H, m), 1,78 - 1,90 (6H, m), 2,07 - 2,15 (2H, m), 2,30 - 2,35 (3H, m), 2,37 - 2,48 (4H, m), 2,51 - 2,58 (2H, m), 2,70 (2H, br d), 2,85 (2H, br t), 3,02 - 3,13 (4H, m), 3,13 - 3,18 (1H, m), 3,87 (4H, br t), 7,30 (1H, s), 7,45 (1H, br s), 7,75 (1H, s), 8,17 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 624,6.

Intermedio 102b:

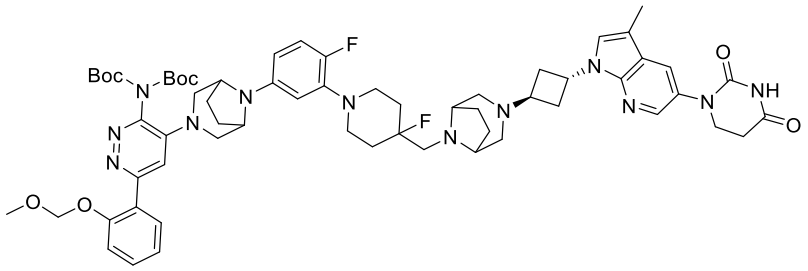
1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-[8-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 102a (242 mg, 0,39 mmol). La reacción se basificó con resina de bicarbonato soportada sólida, la resina se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (195 mg, 96 %) como un sólido blanco en forma de base libre *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 524,4.

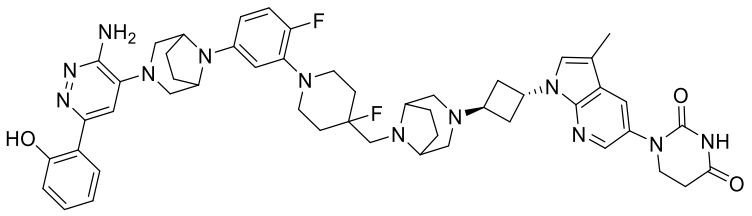
Intermedio 102c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[3-[3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]ciclobutil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Una solución de Intermedio 102b (79 mg, 0,15 mmol), Intermedio 57a (101 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (62,2 mg, 0,45 mmol), y Pd-PEPPSI-IPentCl (25,2 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1,5 ml) se desgasificó, durante 5 min. y se rellenó de nuevo con N_2. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-50 % de EtOAc en hexano y después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (41,0 mg, 23,62 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1157,8.

1-[1-[(1*r*,3*r*)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



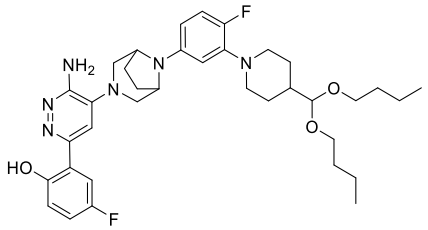
A una solución del Intermedio 102c (41 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió HCl (4N en dioxano, 1 ml, 4 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se eliminó. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 45-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (11,00 mg, 34,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 - 1,22 (2H, m), 1,70 - 1,80 (4H, m), 1,80 - 1,90 (2H, m), 1,90 - 2,00 (4H, m), 2,02 - 2,09 (2H, m), 2,09 - 2,17 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,36 - 2,46 (4H, m), 2,65 - 2,71 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,87 - 2,97 (2H, m), 3,01 - 3,06 (1H, m), 3,09 (2H, br d), 3,12 - 3,26 (6H, m), 3,79 (2H, t), 4,36 (2H, br s), 5,18 - 5,32 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,39 - 6,47 (1H, m), 6,47 - 6,55 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,17 -

7,25 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,84 - 7,90 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, br s), 14,15 (1H, br s); *m/z* (ES^-) $[M-H]^-$ = 913,6.

Ejemplo 103

Intermedio 103a:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]-4-fluoro-fenol

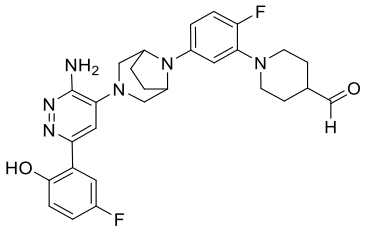


El Intermedio 11f (225 mg, 0,39 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (61,0 mg, 0,39 mmol), XPhos Pd G3 (33,1 mg, 0,04 mmol) y K_2CO_3 (162 mg, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (2,1 ml) y agua (0,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se roció con nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó a 105 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se retiró la capa acuosa, y la capa orgánica se concentró. La purificación

FSC (gradiente de elución: 10-30 % de EtOAc en hexanos después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (235 mg, 92 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,90 - 0,96 (6H, m), 1,32 - 1,41 (4H, m), 1,50 - 1,59 (6H, m), 1,65 - 1,75 (1H, m), 1,79 - 1,89 (2H, m), 2,01 - 2,08 (2H, m), 2,12 - 2,19 (2H, m), 2,57 - 2,69 (2H, m), 3,17 - 3,28 (4H, m), 3,40 - 3,50 (4H, m), 3,56 - 3,67 (2H, m), 4,14 - 4,22 (1H, m), 4,25 - 4,33 (2H, m), 4,76 - 4,92 (2H, m), 6,27 - 6,50 (2H, m), 6,86 - 7,01 (3H, m), 7,18 (1H, s), 7,30 (1H, dd), 13,40 - 13,69 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 651,3.

Intermedio 103b:

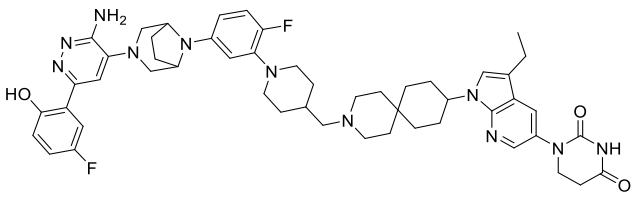
1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Una solución del Intermedio 103a (260 mg, 0,4 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (76 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de acetona (1,8 ml) y agua

(0,2 ml) en un tubo de microondas se calentó a 80 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre EtOAc y solución de $NaHCO_3$ ac. sat., la fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 96 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 521,4.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



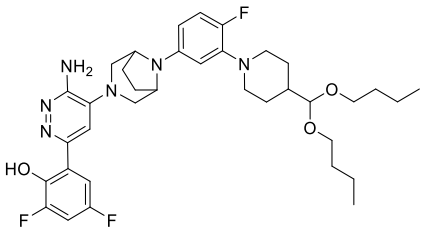
Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 103b (36 mg, 0,07 mmol) y el intermedio 56c (29 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 50-100 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (31,0 mg, 48,4 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,20 - 1,30 (4H, m), 1,34 - 1,42 (2H, m), 1,44 - 1,61 (4H, m), 1,69 - 1,79 (3H, m), 1,80 - 1,89 (2H, m), 1,91 - 2,10 (7H, m), 2,21 - 2,32

(1H, m), 2,34 - 2,43 (1H, m), 2,65 - 2,72 (4H, m), 2,72 - 2,79 (2H, m), 3,02 - 3,12 (4H, m), 3,29 - 3,44 (6H, m), 3,47 - 3,58 (2H, m), 3,76 - 3,82 (2H, m), 4,34 - 4,40 (2H, m), 4,59 - 4,68 (1H, m), 6,48 (2H, br t), 6,97 - 7,08 (3H, m), 7,14 - 7,29 (2H, m), 7,46 (2H, br t), 7,56 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,39 (1H, s) (protón OH no observado); *m/z* (ES^+ $[M+H]^+$ = 914,5.

Ejemplo 104

Intermedio 104a:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]-4,6-difluoro-fenol

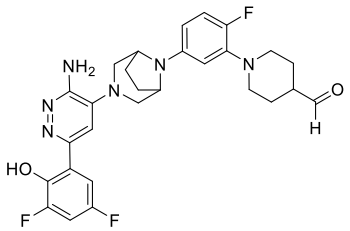


Preparado en un método análogo al Intermedio 103a partiendo del Intermedio 11f (250 mg, 0,43 mmol) y ácido (3,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (76 mg, 0,43 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-40 % de EtOAc en hexanos, después 10 % de MeOH en EtOAc)

dio al compuesto del título (241 mg, 83 %) un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,88 - 0,95 (6H, m), 1,37 - 1,43 (4H, m), 1,51 - 1,59 (10H, m), 1,64 - 1,77 (1H, m), 1,78 - 1,88 (2H, m), 2,02 - 2,08 (2H, m), 2,12 - 2,19 (2H, m), 2,58 - 2,65 (2H, m), 3,18 - 3,26 (4H, m), 3,59 - 3,64 (2H, m), 4,17 - 4,20 (1H, m), 4,29 (2H, br s), 4,83 - 4,91 (2H, m), 6,32 - 6,38 (1H, m), 6,43 (1H, dd), 6,85 - 6,94 (2H, m), 7,10 - 7,18 (2H, m), 13,89 - 14,10 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 669,3.

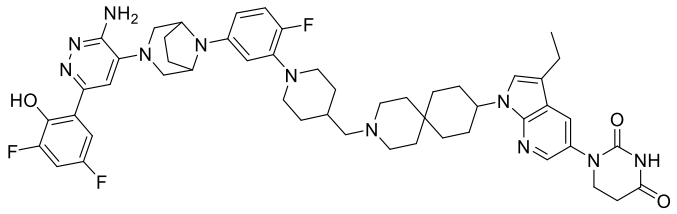
Intermedio 104b:

1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado en un método análogo al Intermedio 103b partiendo del Intermedio 104a (268 mg, 0,4 mmol) dio el compuesto del título (192 mg, 89 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 539,6.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

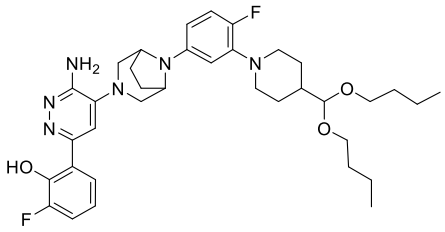


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 104b (38 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 56c (29 mg, 0,07 mmol) dio el compuesto del título (18 mg, 27,6 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,24 - 1,31 (4H, m), 1,33 - 1,43 (2H, m), 1,44 - 1,62 (4H, m), 1,70 - 1,80 (3H, m), 1,81 - 1,88 (2H, m), 1,91 - 1,97 (3H, m), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,05 - 2,12 (2H, m), 2,22 - 2,29 (1H, m), 2,34 - 2,42 (1H, m), 2,66 - 2,73 (4H, m), 2,73 - 2,79 (2H, m), 3,01 - 3,14 (4H, m), 3,22 - 3,31 (2H, m), 3,34 - 3,45 (6H, m), 3,79 (2H, t), 4,36 (2H, br s), 4,63 (1H, br t), 6,43 - 6,52 (2H, m), 6,73 - 6,90 (2H, m), 6,94 - 7,00 (1H, m), 7,37 - 7,42 (1H, m), 7,46 - 7,52 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s) (protón OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 932,5.

Ejemplo 105

Intermedio 105a:

2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]-6-fluoro-fenol

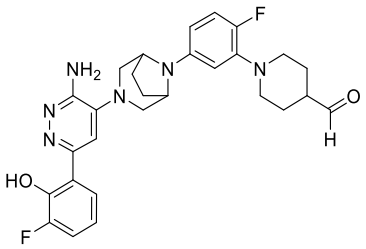


Preparado en un método análogo al Intermedio 103a partiendo del Intermedio 11f (230 mg, 0,4 mmol) y ácido (3,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (62 mg, 0,4 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-30 % de EtOAc en hexano y después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (231 mg, 89 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,90 - 0,95 (6H, m), 1,33 - 1,43 (4H, m), 1,44 - 1,54 (6H, m), 1,64 - 1,77 (1H, m), 1,79 - 1,88 (2H, m), 1,98 - 2,08 (2H, m), 2,08 - 2,22 (2H, m), 2,61 (2H, br t), 3,17 - 3,33 (4H, m), 3,43 (4H, br d), 3,57 - 3,64 (2H, m), 4,18 (1H, br d), 4,29 (2H, br s), 4,77 - 4,90 (2H, m), 6,35 (1H, br d), 6,40 - 6,45 (1H, m),

6,72 - 6,85 (1H, m), 6,89 (1H, br dd), 7,09 (1H, br t), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, br d), 14,14 - 14,43 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 651,3.

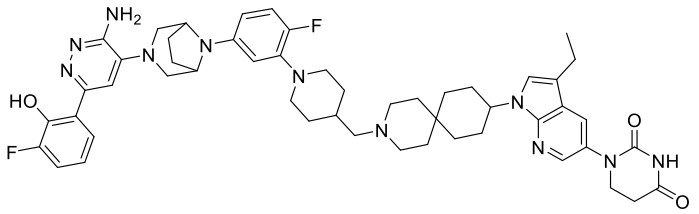
Intermedio 105b:

1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado en un método análogo al Intermedio 103b partiendo del Intermedio 105a (260 mg, 0,4 mmol) dio el compuesto del título (185 mg, 89 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 521,5.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

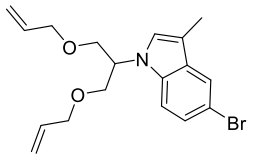


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 105b (31 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 56c (25 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20 a 60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21 mg, 38,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,19 - 1,30 (4H, m), 1,34 - 1,44 (2H, m), 1,45 - 1,62 (4H, m), 1,70 - 1,79 (3H, m), 1,80 - 1,88 (2H, m), 1,90 - 2,09 (7H, m), 2,19 - 2,31 (1H, m), 2,31 - 2,43 (1H, m), 2,64 - 2,73 (4H, m), 2,73 - 2,79 (2H, m), 3,01 - 3,12 (4H, m), 3,24 - 3,32 (2H, m), 3,34 - 3,38 (2H, m), 3,43 - 3,51 (2H, m), 3,74 - 3,85 (2H, m), 4,32 - 4,39 (2H, m), 4,57 - 4,71 (1H, m), 6,41 - 6,52 (2H, m), 6,78 - 6,99 (4H, m), 7,30 - 7,37 (2H, m), 7,41 - 7,47 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s) (protón OH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 914,6.

Ejemplo 106

Intermedio 106a:

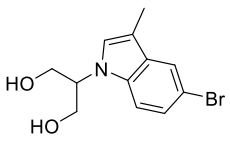
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-3-metil-indol



Se añadió gota a gota 2-(tributil-*l*5-fosfanelideno)acetonitrilo (3,24 ml, 12,38 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-3-metil-1*H*-indol (2 g, 9,52 mmol) y 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (2,132 g, 12,38 mmol) en tolueno (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,800 g, 51,9 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,30 (3H, s), 3,84 (4H, dd), 3,97 - 3,99 (4H, m), 4,59 - 4,67 (1H, m), 5,18 - 5,27 (4H, m), 5,79 - 5,91 (2H, m), 7,19 - 7,30 (3H, m), 7,64 - 7,71 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 364,1, 366,1.

Intermedio 106b:

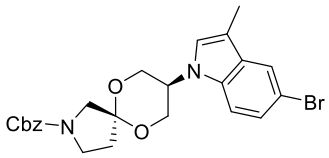
2-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)propano-1,3-diol



Se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,422 g, 0,37 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (1,629 g, 10,43 mmol) a una solución de Intermedio 106a (1,9 g, 5,22 mmol) en metanol (20 ml). Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno (3x). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 horas, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,0 g, 67,5 %) como una goma naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,23 (3H, d), 3,69 - 3,80 (4H, m), 4,39 (1H, s), 4,55 - 5,00 (2H, br.s), 7,19 (1H, dd), 7,29 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,63 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 286,0.

Intermedio 106c:

(5*s*,8*s*)-8-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

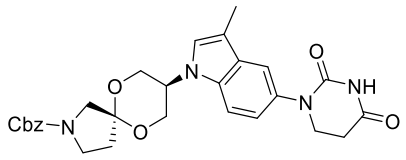


Preparado en un método análogo al Intermedio 64d partiendo del Intermedio 106b (920 mg, 3,24 mmol) y el Intermedio 65a (1288 mg, 4,86 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en

hexanos) dio el compuesto del título, isómero cis que eluyó segundo de la columna (600 mg, 38,2 %) como una goma naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,24 (3H, s), 2,32 (2H, br t), 3,44 (1H, br t), 3,48 (1H, br t), 3,70 (2H, br s), 4,00 - 4,05 (2H, m), 4,30 (2H, br s), 4,56 - 4,63 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,22 - 7,25 (1H, m), 7,32 - 7,34 (1H, m), 7,38 (4H, br d), 7,46 (1H, br t), 7,57 - 7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 485,1, 487,0.

Intermedio 106d:

(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-indol-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

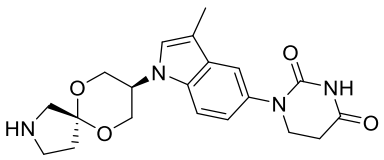


Preparado en un método análogo al Intermedio 2b usando el Intermedio 106c (650 mg, 1,34 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (470 mg, 67,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,26 (3H, s), 2,32 (2H, br t), 2,73 (2H, t), 3,44 (1H, br t), 3,49 (1H, br t), 3,66 (2H, s), 3,78 (2H, t), 4,01 - 4,08

(2H, m), 4,26 - 4,36 (2H,m), 4,58 - 4,64 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,33 (1H, br d), 7,39 (4H, br d), 7,43 (1H, d), 7,47 (1H, br t), 7,58 (1H, br d), 10,25 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 519,3.

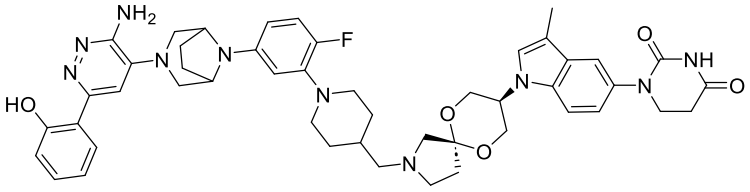
Intermedio 106e:

1-[1-((5*s*,8*s*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 106d (500 mg, 0,96 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % [0,5 % de NH_4OH en MeOH] en DCM) dio el compuesto del título (240 mg, 64,7 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,05 (2H, t), 2,26 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,89 (2H, t), 2,98 (2H, s), 3,78 (2H, t), 4,00 (2H, dd), 4,26 (2H, dd), 4,55 (1H, br t), 7,08 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, s), 10,25 (1H, br s), protón NH no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 385,4.

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

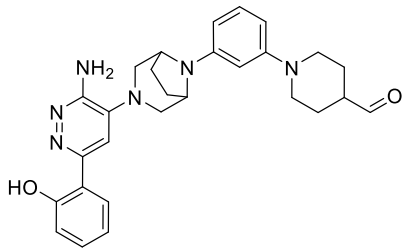


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 13d (60 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 106e (45,9 mg, 0,12 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-80 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (57,0 mg, 54,1 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,20 - 1,34 (2H, m), 1,56 - 1,67 (1H, m), 1,81 (2H, br d), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,10 - 2,16 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,59 - 2,70 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,82 (2H, s), 3,11 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,78 (2H, t), 3,98 (2H, br dd), 4,25 (2H, br dd), 4,35 (2H, br s), 4,52 - 4,59 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,43 (1H, br d), 6,49 (1H, dd), 6,84 - 6,96 (3H, m), 7,08 (1H, dd), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,44 - 7,48 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,89 - 7,94 (1H, m), 10,26 (1H, s), 13,33 - 14,77 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871,8.

Ejemplo 107

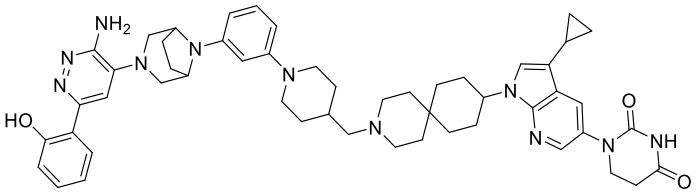
Intermedio 107a:

1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado en un método análogo al Intermedio 83c partiendo del Intermedio 3e (150 mg, 0,24 mmol) dio el compuesto del título (90 mg, 76 %) como un sólido naranja. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 485,4.

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

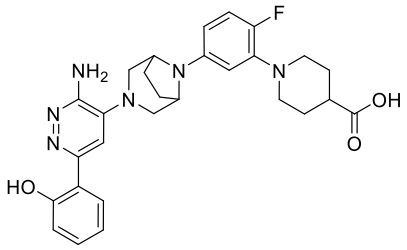


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 107a (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 36a (21,75 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (12,00 mg, 26,1 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,65 (2H, dd), 0,82 - 0,90 (2H, m), 1,12 - 1,33 (4H, m), 1,39 (2H, br s), 1,64 - 1,82 (8H, m), 1,88 - 2,03 (5H, m), 2,13 (2H, br d), 2,24 (2H, br d), 2,41 (4H, br s), 2,62 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,64 (3H, br d), 3,81 (2H, t), 4,38 (2H, br s), 4,58 (1H, br s), 5,93 (2H, s), 6,28 (1H, br d), 6,34 (1H, br d), 6,42 (1H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 7,01 (1H, t), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,47 (2H, d), 7,86 - 8,00 (2H, m), 8,13 - 8,24 (1H, m), 10,37 (1H, s), 15,43 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 890,5.

Ejemplo 108

Intermedio 108a:

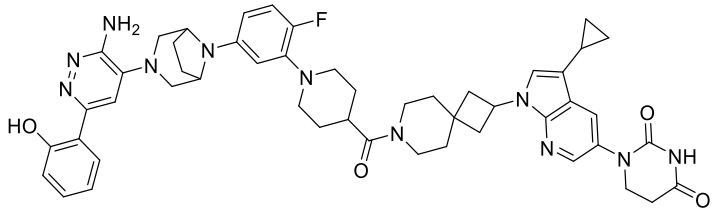
Ácido 1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carboxílico



Se añadió peroxomonosulfato potásico (Oxona) (0,278 ml, 0,50 mmol) a una solución agitada del Intermedio 13d (250 mg, 0,50 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a t.a. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25-50 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (50,0 mg, 19,38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,70 (2H, br d), 1,87 - 1,99 (4H, m), 2,13 (2H, br d), 2,30 - 2,41 (1H, m), 2,72 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,32 (2H, br d), 4,36 (2H, br s), 5,93 (2H, s), 6,40 - 6,53 (2H, m), 6,80 - 7,01 (3H, m), 7,18 - 7,29 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,91 (1H, br d), 12,61 - 14,63 (1H, m), (protón COOH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 519,3.

1-[1-[7-[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-

fenil]piperidina-4-carbonil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

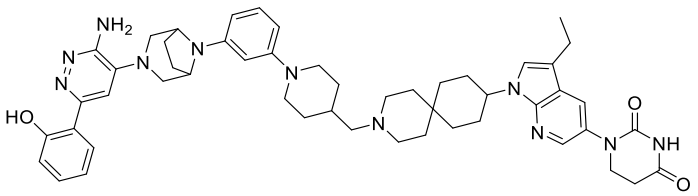


Se añadió HATU (12,10 mg, 0,03 mmol) a una solución agitada del Intermedio 108a (15 mg, 0,03 mmol), Intermedio 2c (11,38 mg, 0,03 mmol), y DIPEA (10,10 µl, 0,06 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 horas. El mezcla de reacción se purificó directamente mediante RPC (gradiente de elución: 0-80 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (10,0 mg, 38,7 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,70 (2H, br d), 0,88 (2H, br d), 1,60 - 1,81 (8H, m), 1,91 - 2,01 (3H, m), 2,14 (2H, br d), 2,29 (2H, br s), 2,41 (2H, br s), 2,77 (5H, br t), 3,11 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,40 (4H, br d), 3,53 (2H, br s), 3,82 (2H, br t), 4,36 (2H, br s), 5,24 - 5,37 (1H, m), 5,94 (2H, br s), 6,42 - 6,52 (2H, m), 6,83 - 6,90 (2H, m), 6,94 (1H, br dd), 7,23 (1H, br t), 7,47 (1H, s), 7,58 (1H, br s), 7,91 (1H, br d), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H,

d), 10,38 (1H, br s), 14,16 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 894,7.

Ejemplo 109

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

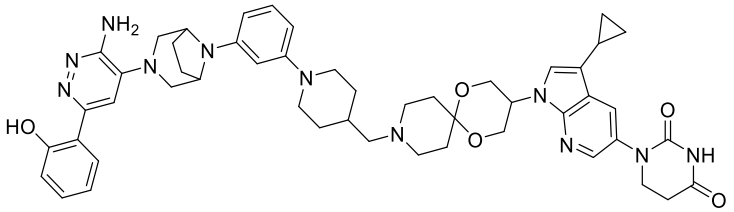


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 107a (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 56c (21,13 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (12,00 mg, 26,5 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,13 - 1,33 (7H, m), 1,38 (2H, br s), 1,59 - 1,83 (9H, m), 1,91 - 2,06 (4H, m), 2,08 - 2,24 (4H, m), 2,35 (4H, br s), 2,56 - 2,72 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,64 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,39 (2H, br s), 4,54 - 4,65 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,24 - 6,29 (1H, m), 6,34 (1H, br d), 6,42 (1H, s), 6,81 -

6,89 (2H, m), 7,01 (1H, t), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,87 - 7,94 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,36 (1H, s), 13,85 - 14,76 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 878,7.

Ejemplo 110

1-[1-[9-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

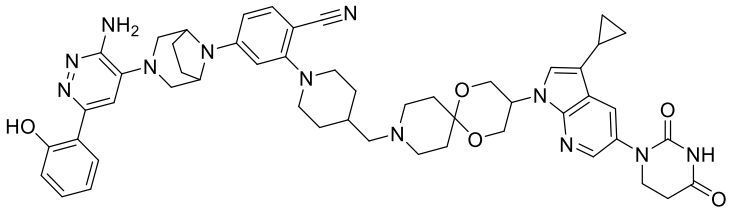


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 107a (25 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 87e (21,95 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (14,00 mg, 30,4 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,58 - 0,68 (2H, m), 0,84 - 0,95 (2H, m), 1,11 - 1,28 (2H, m), 1,77 (2H, br d), 1,89 - 2,02 (7H, m), 2,09 - 2,23 (4H, m), 2,40 (4H, br s), 2,54 (1H,

s), 2,61 (2H, br t), 2,76 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,62 - 3,67 (2H, m), 3,81 (2H, t), 4,03 (2H, br dd), 4,23 (2H, br dd), 4,38 (2H, br s), 4,81 (1H, br t), 5,92 (2H, s), 6,28 (1H, br d), 6,33 (1H, br d), 6,42 (1H, s), 6,81 - 6,91 (2H, m), 7,01 (1H, t), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,30 - 15,40 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 894,5.

Ejemplo 111

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo

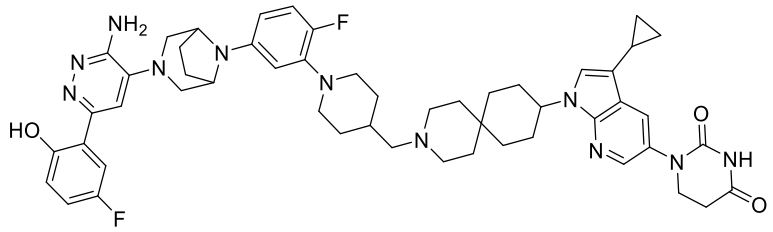


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 83c (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 87e (20,04 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua

0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (15,0 mg, 41,6 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 - 0,68 (2H, m), 0,87 - 0,91 (2H, m), 1,21 - 1,32 (4H, m), 1,64 - 1,70 (1H, m), 1,81 - 1,84 (1H, m), 1,93 - 2,01 (5H, m), 2,18 - 2,25 (3H, m), 2,74 - 2,81 (6H, m), 3,05 (4H, br d), 3,56 (5H, br s), 3,83 (3H, br t), 4,05 (2H, br dd), 4,25 (2H, br d), 4,56 - 4,60 (2H, m), 4,80 - 4,85 (1H, m), 5,76 (2H, s), 5,97 -6,01 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,54 - 6,60 (1H, m), 6,85 - 6,90 (1H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,37- 7,43 (1H, m), 7,48 - 7,53 (1H, m), 7,64 - 7,67 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,19 - 8,24 (1H, m), 10,34 - 10,43 (1H, m), 14,14 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 919,8.

Ejemplo 112

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

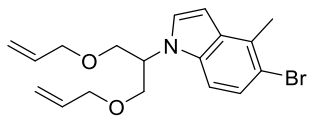


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 103b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 36a (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (22,0 mg, 59,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,60 - 0,69 (2H, m), 0,80 - 0,89 (2H, m), 1,20 - 1,31 (4H, m), 1,33 - 1,40 (2H, m), 1,57 - 1,71 (5H, m), 1,73 - 1,84 (4H, m), 1,89 - 2,01 (5H, m), 2,08 - 2,14 (2H, m), 2,16 - 2,23 (2H, m), 2,33 (4H, br s), 2,62 (2H, br t), 2,75 (2H, br t), 3,07 - 3,13 (2H, m), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,27 - 3,33 (2H, m), 3,80 (2H, br t), 4,33 (2H, br s), 4,57 (1H, br t), 6,01 (2H, br s), 6,34 - 6,53 (2H, m), 6,82 - 6,95 (2H, m), 7,05 (1H, td), 7,48 (2H, d), 7,81 - 7,87 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,50 - 14,56 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 926,5.

Ejemplo 113

Intermedio 113a:

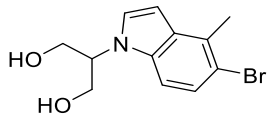
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-4-metil-indol



Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1*H*-indol (0,61 g, 2,90 mmol), 1,3-bis(aliloxi)propan-2-ol (0,77 ml, 4,36 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfanoelideno)acetonitrilo (1,14 ml, 4,36 mmol) en tolueno (9,7 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0-10 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 30-100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (0,34 g, 33 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,49 (3H, s), 3,72 - 3,83 (4H, m), 3,85 - 3,94 (4H, m), 4,79 - 4,89 (1H, m), 5,04 - 5,11 (2H, m), 5,11 - 5,18 (2H, m), 5,69 - 5,84 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,50 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 364,0.

Intermedio 113b:

2-(5-bromo-4-metil-indol-1-il)propano-1,3-diol

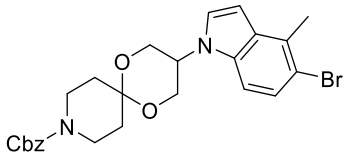


Preparado en un método análogo al Intermedio 64b usando el Intermedio 113a (338 mg, 0,93 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-80 % de acetona en hexanos) y la trituración con DCM-hexanos (1:1) dieron el compuesto del título (153 mg, 58 %) como un sólido

rojo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,49 (3H, s), 3,67 - 3,86 (4H, m), 4,34 - 4,51 (1H, m), 4,86 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,25 - 7,29 (1H, m), 7,47 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 284,2.

Intermedio 113c:

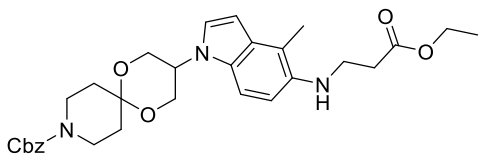
3-(5-bromo-4-metil-indol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 64d usando el Intermedio 113b (737 mg, 2,59 mmol). La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0-30 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0-15 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (836 mg, 65 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,83 (2H, br s), 1,98 (2H, br s), 2,43 - 2,55 (3H, m), 3,44 (4H, br s), 3,98 (2H, br dd), 4,31 (2H, br d), 4,56 (1H, br t), 5,08 (2H, s), 6,57 (1H, d), 7,23 - 7,41 (7H, m), 7,78 (1H, d).; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 499,2.

Intermedio 113d:

3-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

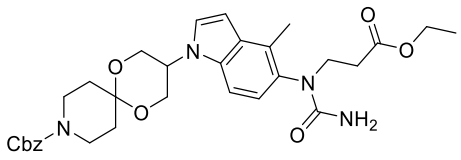


Se cargó un vial de 40 ml con Intermedio 113c (0,84 g, 1,67 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (0,39 g, 2,51 mmol), Cs_2CO_3 (1,96 g, 6,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,08 g, 0,08 mmol) y CPhos (0,09 g, 0,20 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (11 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0-40 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0-80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,52 g, 57 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,17 (3H, t), 1,85 (2H, br s), 1,93 (2H, br s), 2,20 (3H, s), 2,57 (2H, t), 3,31 - 3,36 (2H, m), 3,38 - 3,50 (4H, m), 3,98 (2H, br dd), 4,06 (2H, q), 4,17 - 4,34 (3H, m), 4,39 - 4,48 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,32 (1H, d), 6,63

(1H, d), 7,15 (1H, d), 7,26 - 7,42 (5H, m), 7,58 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 536,2.

Intermedio 113e:

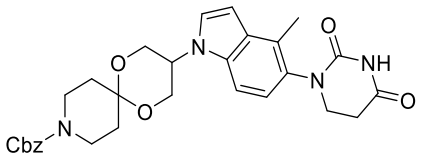
3-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Se añadió cianato potásico (382 mg, 4,71 mmol) a una solución del Intermedio 113d (505 mg, 0,94 mmol) en DCM (3,1 ml) y ácido acético (3,1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 25 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (25 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (25 ml) y salmuera, $NaHCO_3$ ac. sat. (1:1, 25 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma amarillenta que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se supuso rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 579,2.

Intermedio 113f:

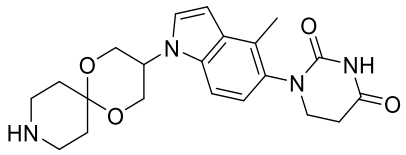
3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Se añadió etóxido de sodio, 21 % en peso en EtOH (0,71 ml, 1,89 mmol) a una solución del Intermedio 113e (546 mg, 0,94 mmol) en EtOH (8,7 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Se añadieron agua (40 ml). NH_4Cl (40 ml) y DCM (30 ml), y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 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 (405 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,86 (2H, br s), 1,97 (2H, br s), 2,31 (3H, s), 2,65 - 2,84 (2H, m), 3,38 - 3,57 (5H, m), 3,68 - 3,78 (1H, m), 4,00 (2H, td), 4,30 (2H, br d), 4,51 - 4,67 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,56 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,26 - 7,46 (6H, m), 7,77 (1H, d), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 533,2.

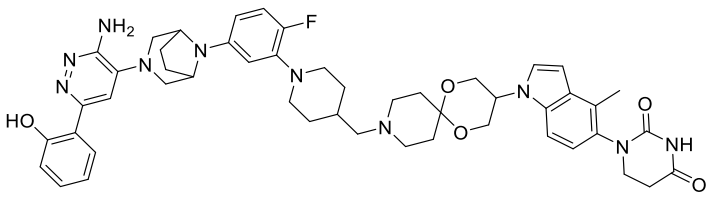
Intermedio 113g:

1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 113f (400 mg, 0,75 mmol) dio el compuesto del título (281 mg, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,71 - 1,81 (2H, m), 1,82 - 1,93 (2H, m), 2,07 (1H, br s), 2,31 (3H, s), 2,61 - 2,83 (6H, m), 3,52 (1H, dt), 3,68 - 3,79 (1H, m), 3,96 (2H, td), 4,28 (2H, br dd), 4,50 - 4,60 (1H, m), 6,55 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,78 (1H, d), 10,23 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 399,1.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

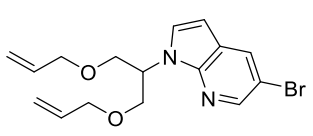


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 113g (30 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 13d (32 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-45 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (31,6 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,13 - 1,31 (2H, m), 1,54 - 1,67 (1H, m), 1,78 (2H, br d), 1,84 - 2,05 (6H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,20 (2H, br d), 2,31 (3H, s), 2,41 (4H, br d), 2,57 - 2,82 (4H, m), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,29 - 3,39 (2H, m), 3,52 (1H, dt), 3,73 (1H, ddd), 3,92 - 4,03 (2H, m), 4,24 - 4,39 (4H, m), 4,55 (1H, br t), 5,92 (2H, s), 6,41 (1H, dt), 6,47 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 6,82 - 6,96 (3H, m), 7,01 (1H, d), 7,22 (1H, ddd), 7,34 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 10,23 (1H, s), 12,03 - 15,85 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 885,5.

Ejemplo 114

Intermedio 114a:

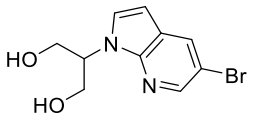
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (3,94 g, 20,0 mmol), 1,3-dialiloxipropan-2-ol (4,52 ml, 26,0 mmol) y 2-(tributil-*l*5-fosfanoelideno)acetonitrilo (6,81 ml, 26,0 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h Después de enfriar. a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-20 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,00 g, 71 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3,85 - 3,96 (4H, m), 3,99 (4H, d), 5,14 - 5,29 (5H, m), 5,79 - 5,89 (2H, m), 6,42 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,33 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 351,2.

Intermedio 114b:

2-(5-bromopirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)propano-1,3-diol

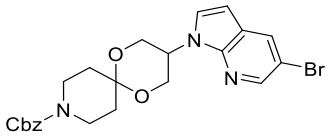


Preparado en un método análogo al Intermedio 64b usando el Intermedio 114a (5,00 g, 14,2 mmol). La trituración con DCM-hexanos (1:1) dio el compuesto del título (3,52 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,81 (4H, t), 4,84 (1H, quin), 4,90 (2H, t), 6,46

(1H, d), 7,68 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,28 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 270,9.

Intermedio 114c:

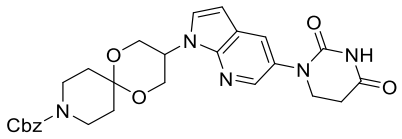
3-(5-bromopirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 64d usando el Intermedio 114b (4,00 g, 14,8 mmol), agitando a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2x) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La trituración con hexanos-acetona dio el compuesto del título (5,72 g, 80 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 (2H, br s), 2,03 (2H, br s), 3,40 - 3,53 (4H, m), 4,00 - 4,08 (2H, m), 4,39 (2H, br d), 4,85 (1H, br t), 5,10 (2H, s), 6,53 (1H, d), 7,32 - 7,41 (5H, m), 7,98 (1H, d), 8,24 - 8,28 (1H, m), 8,32 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+$ = 486,1.

Intermedio 114d:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

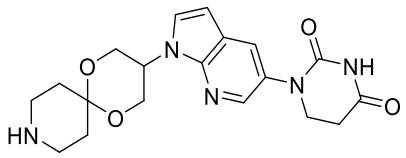


Se cargó un matraz de 250 ml con Intermedio 114c (7,30 g, 15,0 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (3,42 g, 30,0 mmol), *t*BuBrettPhos (0,72 g, 1,50 mmol), $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,39 g, 0,75 mmol) y K_3PO_4 (6,37 g, 30,0 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno (3x). Los sólidos se suspendieron en 1,4-dioxano (85 ml). Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno (3x). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (85 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con NH_4Cl ac. sat., agua, y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La trituración con DCM-hexanos dio el compuesto del título (5,50 g, 71 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,89 (2H, br s), 1,97 -

2,06 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,48 (4H, br s), 3,82 (2H, t), 4,01 - 4,14 (2H, m), 4,38 (2H, br d), 4,90 (1H, br t), 5,10 (2H, s), 6,55 (1H, d), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,36 - 7,41 (4H, m), 7,93 - 7,99 (2H, m), 8,23 (1H, d), 10,39 (1H, s); m/z (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 520,3.

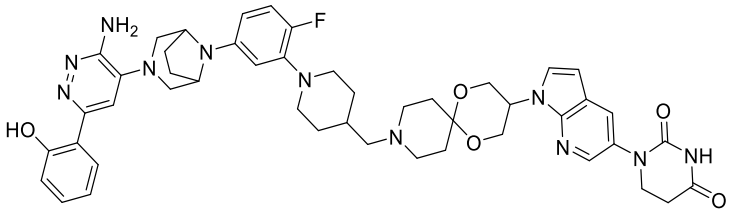
Intermedio 114e:

1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 64f partiendo del Intermedio 114d (39 mg, 0,08 mmol). El residuo se filtró a través de una almohadilla de Celite® con DCM-*i*PrOH (3:1). El filtrado se concentró a presión reducida y se liofilizó a partir de agua-MeCN para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,74 - 1,86 (2H, m), 1,93 (2H, br s), 2,75 (6H, br t), 3,80 (2H, br t), 4,02 (2H, br dd), 4,34 (2H, br d), 4,80 - 4,93 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,88 - 7,98 (2H, m), 8,21 (1H, s), 10,38 (1H, br s), (un protón NH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 386,1.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

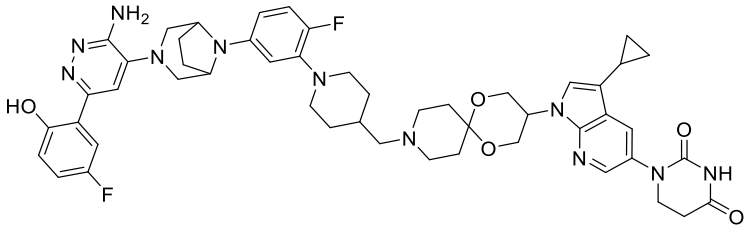


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 114e (27 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 13d (32 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-45 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (39,4 mg, 68 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,17 - 1,34 (2H, m), 1,53 - 1,68 (1H, m), 1,78 (2H, br d), 1,86 - 1,96 (4H, m), 2,02 (2H, br s), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,21 (2H, br d), 2,35 - 2,48 (4H, m), 2,63 (2H, br t), 2,75 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,80 (2H, t), 4,02 (2H, dd), 4,29 - 4,39 (4H, m), 4,79 - 4,96 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,41 (1H, dt), 6,47 (1H, dd), 6,52 (1H, d), 6,82 - 6,96 (3H, m), 7,16 - 7,26 (1H, m), 7,45 (1H,

s), 7,89 (1H, dd), 7,92 - 7,98 (2H, m), 8,21 (1H, d), 10,38 (1H, s), 11,87 - 15,76 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 872,5.

Ejemplo 115

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



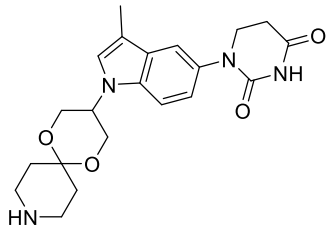
Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 103b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 87e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21,0 mg, 56,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,67 (2H, m), 0,81 - 0,93 (2H, m), 1,11 - 1,37 (2H, m), 1,54 - 1,66 (1H, m), 1,74 - 1,83 (2H, m), 1,86 - 2,01 (7H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,24 (2H, m), 2,29 - 2,45 (4H, m), 2,57 - 2,68 (2H, m), 2,71 - 2,79 (2H, m), 3,04 - 3,12 (2H, m), 3,19 -

3,25 (2H, m), 3,27 - 3,34 (2H, m), 3,78 - 3,84 (2H, m), 4,02 (2H, br dd), 4,16 - 4,28 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,74 - 4,87 (1H, m), 6,01 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,82 - 6,94 (2H, m), 7,05 (1H, td), 7,47 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,16 - 8,20 (1H, m), 10,40 (1H, s), 13,46 - 14,75 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 930,7.

Ejemplo 116

Intermedio 116a:

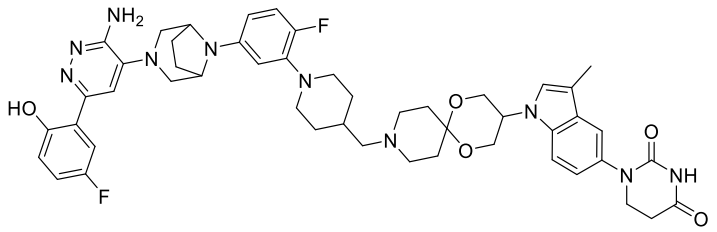
1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución agitada del Intermedio 93d (300 mg, 0,60 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con DIPEA. El disolvente se eliminó a presión reducida. 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 (130 mg, 54,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,73 – 1,94 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,62 – 2,80 (6H, m), 3,78 (2H, t), 3,91 – 4,02 (2H, m), 4,20 – 4,32 (2H, m), 4,46 – 4,59 (1H, m), 7,02 – 7,10 (1H, m), 7,38 – 7,49 (2H, m), 7,59 (1H, s), 10,27 (1H, s). *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 399,2.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

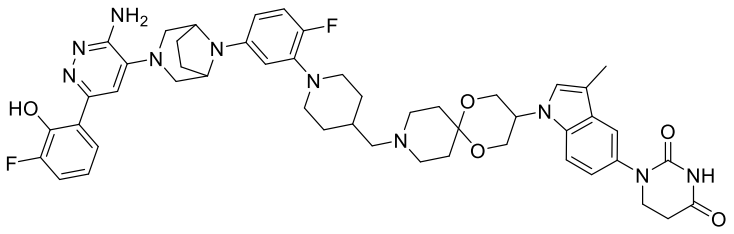


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 103b (21 mg, 0,04 mmol) y el intermedio 116a (19 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,2 mg, 53,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,17 - 1,30 (2H, m), 1,54 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,81 (2H, m), 1,88 - 2,00 (6H, m), 2,07 - 2,15 (2H, m), 2,18 - 2,22 (2H, m), 2,22 - 2,27 (3H,

m), 2,30 - 2,45 (4H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,68 - 2,75 (2H, m), 3,05 - 3,11 (2H, m), 3,17 - 3,25 (2H, m), 3,29 - 3,35 (2H, m), 3,74 - 3,80 (2H, m), 3,91 - 3,99 (2H, m), 4,15 - 4,29 (2H, m), 4,29 - 4,40 (2H, m), 4,51 (1H, br s), 6,01 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,83 - 6,94 (2H, m), 7,02 - 7,08 (2H, m), 7,37 - 7,48 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,84 (1H, dd), 10,26 (1H, s), 13,13 - 14,84 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 903,5.

Ejemplo 117

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

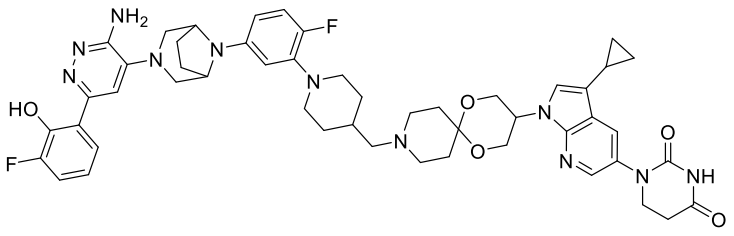


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 105b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 116a (19 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de

FA) dio el compuesto del título (16,2 mg, 44,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,16 - 1,31 (2H, m), 1,60 (1H, br s), 1,74 - 1,81 (2H, m), 1,89 - 2,01 (6H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,15 - 2,20 (2H, m), 2,23 - 2,28 (3H, m), 2,30 - 2,44 (4H, m), 2,59 - 2,67 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 3,07 - 3,13 (2H, m), 3,23 - 3,27 (2H, m), 3,30 - 3,35 (2H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 3,91 - 3,98 (2H, m), 4,19 - 4,29 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,44 - 4,57 (1H, m), 6,05 (2H, br s), 6,38 - 6,51 (2H, m), 6,75 - 6,86 (1H, m), 6,91 (1H, dd), 7,05 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,45 - 7,51 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,75 (1H, br d), 10,26 (1H, s), 14,29 - 15,83 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 903,6.

Ejemplo 118

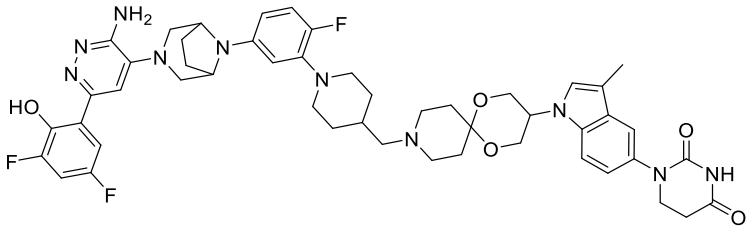
1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 105b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 87e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (20,5 mg, 55,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 (2H, br d), 0,83 - 0,91 (2H, m), 1,14 - 1,30 (2H, m), 1,51 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 2,03 (7H, m), 2,03 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,22 (2H, m), 2,28 - 2,47 (4H, m), 2,58 - 2,69 (2H, m), 2,71 - 2,81 (2H, m), 3,04 - 3,13 (2H, m), 3,18 - 3,26 (2H, m), 3,28 - 3,34 (2H, m), 3,78 - 3,86 (2H, m), 3,99 - 4,07 (2H, m), 4,16 - 4,29 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,80 (1H, br s), 6,05 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,74 - 6,87 (1H, m), 6,91 (1H, br dd), 7,14 - 7,21 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, br d), 7,97 (1H, d), 8,15 - 8,22 (1H, m), 10,40 (1H, s), 14,29 - 15,71 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 930,7.

Ejemplo 119

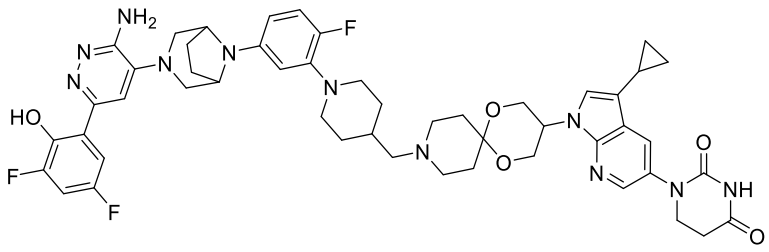
1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 104b (22 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 116a (19 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,5 mg, 52,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,23 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,73 - 1,81 (2H, m), 1,87 - 1,98 (6H, m), 2,07 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,22 (2H, m), 2,23 - 2,27 (3H, m), 2,31 - 2,44 (4H, m), 2,62 (2H, br t), 2,72 (2H, br t), 3,08 - 3,14 (2H, m), 3,23 - 3,28 (2H, m), 3,33 - 3,37 (2H, m), 3,74 - 3,80 (2H, m), 3,92 - 3,99 (2H, m), 4,24 (2H, br d), 4,33 (2H, br s), 4,45 - 4,56 (1H, m), 6,12 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,92 (1H, dd), 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,77 (1H, br d), 10,26 (1H, s), 14,02 - 15,51 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 921,6.

Ejemplo 120

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

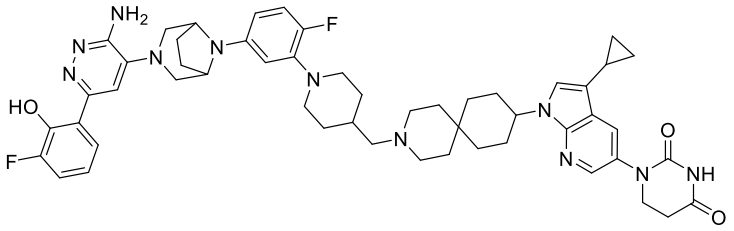


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 104b (22 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 87e (20 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (19,5 mg, 51,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,58 - 0,67 (2H, m), 0,79 - 0,93 (2H, m), 1,19 - 1,28 (2H, m), 1,60 (1H, br s), 1,72 - 1,83 (2H, m), 1,85 - 2,05 (7H, m), 2,08 - 2,23 (4H, m), 2,29 - 2,46 (4H, m), 2,57 - 2,69 (2H, m), 2,71 - 2,80 (2H, m), 3,07 - 3,14 (2H, m), 3,21 - 3,26 (2H, m), 3,28 - 3,35 (2H, m), 3,79 - 3,85 (2H, m), 4,00 - 4,07 (2H, m), 4,16 - 4,28 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,65 - 4,95 (1H, m), 6,12 (2H, br s), 6,38 - 6,49 (2H, m), 6,91 (1H, dd),

7,16 - 7,33 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,77 (1H, br d), 7,97 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s), 14,32 - 15,52 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 948,5.

Ejemplo 121

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

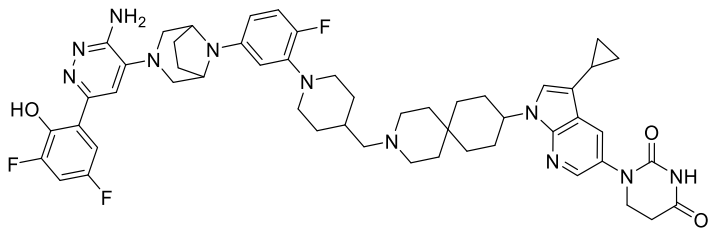


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 105b (36 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 36a (35 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (41 mg, 63,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,69 (2H, m), 0,79 - 0,88 (2H, m), 1,18 - 1,30 (4H, m), 1,32 - 1,42 (2H, m), 1,59 - 1,73 (5H, m), 1,74 - 1,84 (4H, m), 1,85 - 2,03 (6H, m), 2,12 (2H, br d), 2,24 (2H, br d), 2,31 - 2,47 (4H, m),

2,55 - 2,66 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,06 - 3,13 (2H, m), 3,23 - 3,29 (2H, m), 3,32 - 3,38 (2H, m), 3,77 - 3,83 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,57 (1H, br t), 6,03 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,48 (2H, d), 7,74 (1H, br d), 7,92 (1H, d), 8,12 - 8,17 (1H, m), 10,36 (1H, s), (protón OH no observado); *m/z* (ES^+ $[M+H]^+$ = 926,7.

Ejemplo 122

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



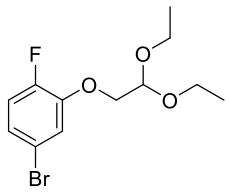
Preparado en un método análogo al ejemplo 64 partiendo del Intermedio 104b (38 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 36a (35 mg, 0,08 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (36 mg, 54,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,59 - 0,69 (2H, m), 0,78 - 0,90

(2H, m), 1,17 - 1,32 (4H, m), 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,58 - 1,73 (5H, m), 1,73 - 1,85 (4H, m), 1,87 - 2,02 (5H, m), 2,11 (2H, br d), 2,16 - 2,29 (2H, m), 2,29 - 2,45 (4H, m), 2,63 (2H, br t), 2,75 (2H, t), 3,08 - 3,13 (2H, m), 3,23 - 3,27 (2H, m), 3,33 - 3,38 (2H, m), 3,77 - 3,86 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,57 (1H, br t), 6,10 (2H, br s), 6,37 - 6,50 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,19 - 7,29 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,76 (1H, br d), 7,92 (1H, d), 8,09 - 8,16 (1H, m), 10,36 (1H, s), 14,32 - 15,21 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 944,6.

Ejemplo 123

Intermedio 123a:

4-Bromo-2-(2,2-dietoxietoxi)-1-fluorobenceno

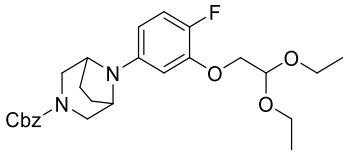


Una mezcla de 5-bromo-2-fluorofenol (1,910 g, 10 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,971 g, 10,00 mmol), K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) y NaI (0,150 g, 1,00 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de

10 % de LiCl, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–10 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,650 g, 53,7 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ 1,18 - 1,24 (6H, m), 3,58 - 3,64 (2H, m), 3,68 - 3,77 (2H, m), 4,01 (2H, d), 4,81 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 7,02 - 7,06 (1H, m), 7,16 (1H, dd).

Intermedio 123b:

8-[3-(2,2-dietoxietoxi)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

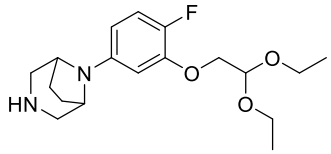


Una mezcla del Intermedio 123a (1,347 g, 4,38 mmol), 3,8-diazabiciclo[3,2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (1,08 g, 4,38 mmol), RuPhosPdG3 (0,183 g, 0,22 mmol) y KO*t*Bu (0,738 g, 6,58 mmol) en tolueno (20 ml) se desgasificó durante 5 min. y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 105 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a t.a., se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–30 % de EtOAc en

hexano) dio el compuesto del título (1,60 g, 77 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,17 - 1,23 (6H, m), 1,74 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 2,00 (2H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,28 - 3,40 (1H, m), 3,57 - 3,65 (2H, m), 3,65 - 3,78 (4H, m), 4,00 (2H, d), 4,01 - 4,07 (1H, m), 4,09 - 4,14 (1H, m), 4,81 (1H, t), 5,10 (2H, s), 6,30 (1H, dt), 6,45 (1H, dd), 6,93 (1H, dd), 7,29 - 7,37 (5H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 473,6.

Intermedio 123c:

8-[3-(2,2-Dietoxietoxi)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano

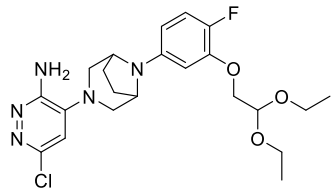


El Intermedio 123b (1,6 g, 3,39 mmol) y Pd/C (50 % base húmeda) (0,180 g, 0,17 mmol) en THF (40 ml) se desgasificaron y se hidrogenaron. La reacción se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno durante 2h. El catalizador se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,10 g, 96 %) como una goma negra. El material crudo se usó en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,21 (6H, t), 1,89 - 2,05 (4H, m), 2,50 - 2,58 (2H, m), 3,14 (2H, d), 3,58 - 3,67 (2H, m), 3,74

(2H, dq), 3,95 - 4,03 (4H, m), 4,81 (1H, t), 6,26 (1H, dt), 6,41 (1H, dd), 6,91 (1H, dd); (protón NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 339,5.

Intermedio 123d:

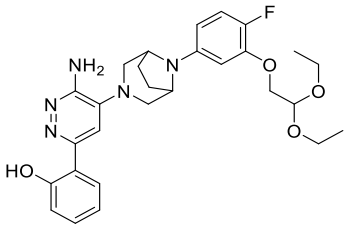
6-Cloro-4-[8-[3-(2,2-dietoxietoxi)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-amina



Preparado en un método análogo al Intermedio 3c partiendo del Intermedio 123c (1,147 g, 3,39 mmol) y 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-amina (0,707 g, 3,39 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-80 % de EtOAc en hexano, después 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,180 g, 74,7 %) como una goma marrón. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 1,19 - 1,22 (6H, m), 2,00 - 2,04 (2H, m), 2,09 - 2,19 (2H, m), 3,06 - 3,12 (2H, m), 3,17 (2H, dd), 3,62 (2H, dq), 3,75 (2H, dq), 4,00 - 4,03 (2H, m), 4,23 (2H, br s), 4,68 (2H, s), 4,78 - 4,85 (1H, m), 6,33 (1H, dt), 6,49 (1H, dd), 6,70 (1H, s), 6,95 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 466,5.

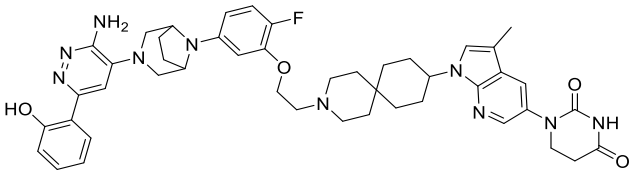
Intermedio 123e:

2-[6-amino-5-[8-[3-(2,2-dietoxietoxi)-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h a partir del Intermedio 123d (1,18 g, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se trituró en MeOH, el producto se precipitó, los sólidos se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (0,820 g, 61,8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,20 - 1,24 (6H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,12 - 2,19 (2H, m), 3,17 - 3,29 (5H, m), 3,58 - 3,63 (2H, m), 3,76 (3H, dq), 4,03 (2H, d), 4,28 (2H, br s), 4,78 - 4,85 (3H, m), 6,36 (1H, dt), 6,52 (1H, dd), 6,85 - 6,92 (1H, m), 6,92 - 7,01 (2H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,60 (1H, d), 13,75 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 524,6.

1-[1-[3-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



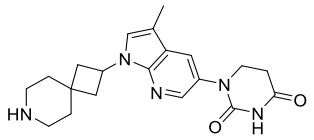
Una mezcla del Intermedio 123e (26,2 mg, 0,05 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (9,5 mg, 0,05 mmol) en acetona (1 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y solución de $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml). La fase orgánica se separó, se secaron con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar aldehído crudo. Al residuo se añadió el Intermedio 58a (24 mg, 0,06 mmol) en NMP (2,0 ml) La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después se añadió triacetoxihidroborato sódico (21 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (12,0 mg, 29,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,25 - 1,32 (2H, m), 1,35 - 1,42 (2H, m), 1,64 - 1,73 (4H, m), 1,76 - 1,85 (2H, m), 1,91 - 1,99 (4H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,23 - 2,26 (3H, m), 2,31

- 2,43 (2H, m), 2,51 - 2,57 (2H, m), 2,69 - 2,80 (4H, m), 3,08 - 3,12 (2H, m), 3,18 - 3,24 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,17 (2H, br s), 4,39 (2H, br s), 4,54 - 4,63 (1H, m), 5,93 (2H, s), 6,37 - 6,43 (1H, m), 6,65 - 6,71 (1H, m), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,00 (1H, dd), 7,19 - 7,22 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,80 - 7,92 (2H, m), 8,13 - 8,17 (1H, m), 10,35 (1H, s), 14,02 - 14,29 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 829,5.

Ejemplo 124

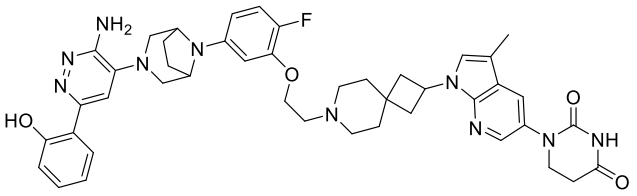
Intermedio 124a:

1-[1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 15b (826 mg, 1,77 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 1,5N NH_3 en MeOH dio el compuesto del título (631 mg, 97 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 368,3.

1-[1-[7-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

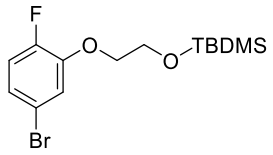


Preparado en un método análogo al Ejemplo 123 partiendo del Intermedio 123e (26 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 124a (22 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (4 mg, 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,67 (2H, br t), 1,71 (2H, br s), 1,91 - 1,98 (2H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,23 (2H, m), 2,24 - 2,27 (3H, m), 2,30 - 2,47 (6H, m), 2,62 - 2,70 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,10 (2H, br d), 3,19 - 3,25 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,14 (2H, t), 4,39 (2H, br s), 5,24 (1H, quin), 5,93 (2H, s), 6,39 (1H, dt), 6,67 (1H, dd), 6,82 - 6,87 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,84 - 7,90 (2H, m), 8,15 (1H, d), 10,35 (1H, s), 14,05 - 14,20 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 801,5.

Ejemplo 125

Intermedio 125a:

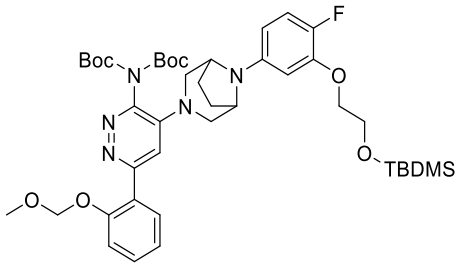
2-(5-Bromo-2-fluoro-fenoxi)etoxi-*terc*-butil-dimetil-silano



Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,900 g, 8,25 mmol) en DCM (7 ml) a una solución de 5-bromo-2-fluorofenol (1,432 g, 7,5 mmol), 2-((terc-butildimetilsilsilsilil)oxi)etan-1-ol (1,322 g, 7,50 mmol) y trifenilfosfina (2,361 g, 9,00 mmol) en DCM (30 ml) a t.a. La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–5 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,120 g, 81 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 3,95 - 4,00 (2H, m), 4,07 - 4,11 (2H, m), 6,92 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,17 (1H, dd).

Intermedio 125b:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

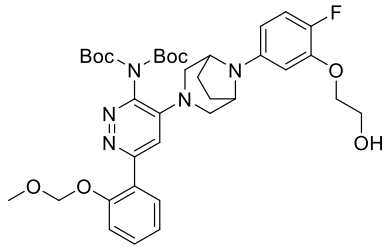


El Intermedio 125a (0,524 g, 1,5 mmol), Intermedio 25d (0,813 g, 1,50 mmol), RuPhos Pd G3 (0,125 g, 0,15 mmol) y KO*t*Bu (0,252 g, 2,25 mmol) en tolueno (7,50 ml) se desgasificó y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 105 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a. se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–30 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0,516 g, 42,5 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,09 - 0,13 (6H, m), 0,90 - 0,92 (9H, m), 1,44 - 1,47 (18H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 2,02 - 2,10 (2H, m), 3,35 - 3,36 (3H, m), 3,37 - 3,38 (3H, m), 3,92 - 4,01 (3H, m), 4,04 - 4,07 (2H, m), 4,21 (2H, br s), 5,18 (2H, s), 6,33 (1H, br d),

6,49 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 7,14 - 7,19 (1H, m), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,39 - 7,45 (2H, m), 7,85 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 811,0.

Intermedio 125c:

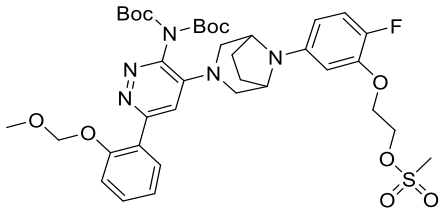
N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



El Intermedio 125b (440 mg, 0,54 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió lentamente TBAF (0,6 ml, 0,6 mmol). La reacción se dejó calentar a t.a., y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (369 mg, 98 %) como una goma marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 696,3.

Intermedio 125d:

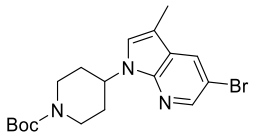
Metanosulfonato de 2-[5-[3-[3-[Bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etilo



El Intermedio 125c (376 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (141 µl, 0,81 mmol) en DCM (5 ml) se enfriaron a 0 °C y se añadió una solución de anhídrido metanosulfónico (141 mg, 0,81 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con DCM, y se lavó la solución de $NaHCO_3$, seguida de salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La purificación mediante SFC (gradiente, 15-90 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (270 mg, 64,6 %) como una espuma blanca. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,40 - 1,46 (18H, m), 1,94 - 2,00 (2H, m), 2,04 - 2,11 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,33 - 3,42 (7H, m), 4,19 - 4,25 (2H, m), 4,27 - 4,31 (2H, m), 4,52 - 4,57 (2H, m), 5,19 (2H, s), 6,40 (1H, br d), 6,50 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,13 - 7,24 (2H, m), 7,39 - 7,45 (2H, m), 7,86 (1H, dd); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 774,8.

Intermedio 125e:

4-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

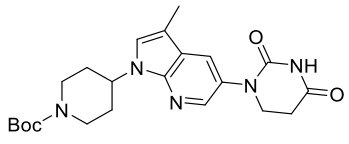


Se añadieron 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,59 g, 23,59 mmol) y Cs_2CO_3 (11,5 g, 35,4 mmol) a una solución de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (4,98 g, 23,6 mmol) en DMF (79 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 4 y 7 h se añadieron más 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,59 g, 23,59 mmol) y Cs_2CO_3 (7,69 g, 23,6 mmol). Después de 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 125f:

4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

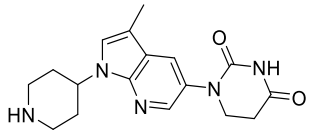


Se añadió 1,4-dioxano (82 ml) a una mezcla de Intermedio 125e (5,48 g, 13,9 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (3,17 g, 27,8 mmol), K_3PO_4 (5,90 g, 27,8 mmol), $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,36 g, 0,69 mmol) y *t*BuBrettPhos (0,67 g, 1,39 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó de nuevo con nitrógeno (5x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. Después de enfriar a t.a., se añadió NH_4Cl ac. sat. (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. ^1H NMR (DMSO-*d6*): 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 125g:

1-[3-metil-1-(4-piperidil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

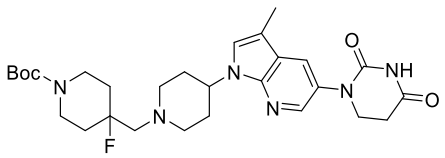


Se añadió TFA (5,41 ml, 70,2 mmol) a una solución del Intermedio 125f (1,50 g, 3,51 mmol) en DCM (17 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (100 ml), IPA (30 ml) y K_2CO_3 ac. sat. (100 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat., (100 ml) se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,17 g, 102 %, 92 % de pureza) como una sal amarillenta 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 NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 328,2.

Intermedio 125h:

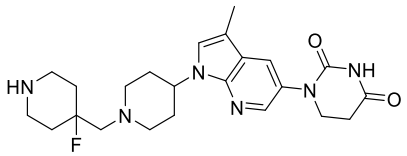
4-[[4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 25f usando el Intermedio 25e (3,71 g, 10,2 mmol) y el Intermedio 125g (1,66 g, 5,08 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 (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.

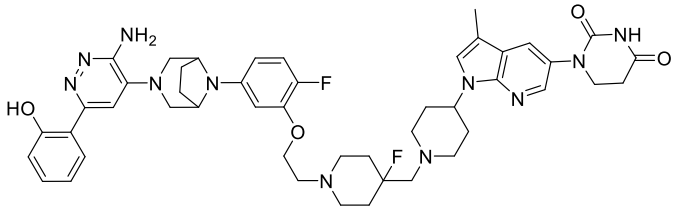
Intermedio 125i:

1-[1-[1-[(4-Fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se añadió TFA (4,0 ml) a una solución del Intermedio 125 h (1,42 g, 2,61 mmol) en DCM (12,1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió azeótropo con DCM (3x) y se secó al vacío. Se añadieron DCM (90 ml), IPA (30 ml), K_2CO_3 ac. sat. (50 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (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 NH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 443,4.

1-[1-[1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



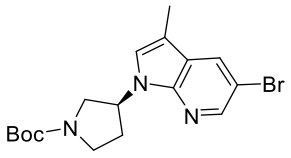
Una mezcla de Intermedio 125d (28,0 mg, 0,04 mmol), Intermedio 125i (16 mg, 0,04 mmol) y DIPEA en DMF (0,2 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el producto alquilado. El producto alquilado se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl (4N en dioxano, 0,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se eliminó, y el material se disolvió en MeOH, y se añadió resina de carbonato, se agitó durante 1h. La resina se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 5-35 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (10,40 mg, 32,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,57 - 1,77 (2H, m), 1,79 -

1,88 (4H, m), 1,90 - 1,98 (2H, m), 2,00 - 2,10 (2H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,21 - 2,25 (3H, m), 2,29 - 2,39 (4H, m), 2,70 - 2,78 (6H, m), 2,99 - 3,05 (2H, m), 3,06 - 3,11 (2H, m), 3,17 - 3,24 (4H, m), 3,78 - 3,82 (2H, m), 4,12 - 4,18 (2H, m), 4,37 - 4,43 (2H, m), 4,55 - 4,63 (1H, m), 5,93 (2H, s), 6,40 (1H, dt), 6,67 (1H, dd), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,00 (1H, dd), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,85 - 7,91 (2H, m), 8,13 - 8,17 (1H, m), 10,35 (1H, s), 13,75 - 14,58 (1H, m); *m/z* (ES^+ $[M+H]^+$ = 876,4.

Ejemplo 126

Intermedio 126a:

(3*S*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

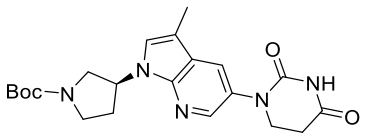


Se añadió 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 4,74 mmol) al (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,887 g, 4,74 mmol) y 2-(tributil-λ^5-fosfanoilideno)acetonitrilo (1,372 g,

5,69 mmol) en tolueno (10 ml) bajo 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 con 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 126b:

(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

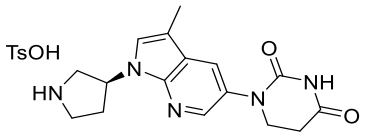


Preparado en un método análogo al Intermedio 114d partiendo del Intermedio 126a (900 mg, 2,37 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (600 mg, 61 %) como un

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 126c:

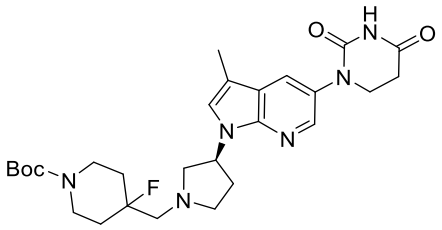
1-[3-metil-1-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 126b (600 mg, 1,45 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (3 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MTBE (1 ml) y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (690 mg, 98 %) como un sólido amarillo en forma de la sal de TsOH, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 314,1

Intermedio 126d:

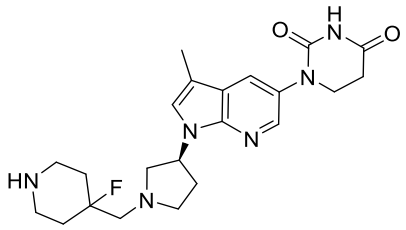
4-[[(3*S*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]pirrolidin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 25f partiendo del Intermedio 25e (1224 mg, 3,35 mmol) y el Intermedio 126c (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.

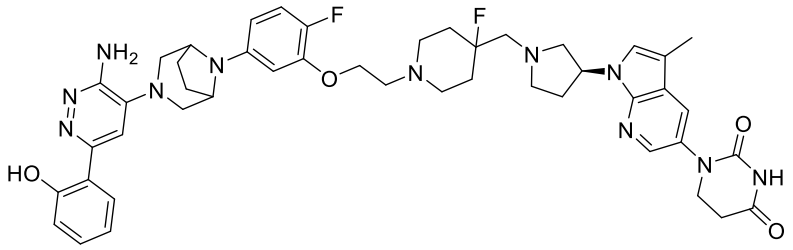
Intermedio 126e:

1-[1-[(3*S*)-1-[(4-Fluoro-4-piperidil)metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 126d (570 mg, 1,08 mmol). El residuo bruto se trituró con MTBE (5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (300 mg, 65 %) como un sólido blanco como sal de TFA. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 429,2

1-[1-[(3*S*)-1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

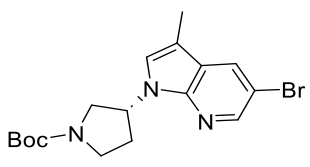


Preparado en un método análogo al Ejemplo 125 partiendo del Intermedio 125d (40 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 126e (22 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,8 mg, 26,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,60 - 1,76 (2H, m), 1,79 - 1,91 (3H, m), 1,92 - 2,01 (2H, m), 2,10 - 2,20 (2H, m), 2,20 - 2,27 (3H, m), 2,33 - 2,43 (3H, m), 2,52 - 2,56 (1H, m), 2,63 - 2,67 (1H, m), 2,67 - 2,79 (8H, m), 2,80 - 2,86 (2H, m), 3,01 - 3,13 (4H, m), 3,20 - 3,24 (2H, m), 3,77 - 3,81 (2H, m), 4,13 - 4,19 (2H, m), 4,35 - 4,42 (2H, m), 5,33 - 5,41 (1H, m), 6,39 (1H, dt), 6,66 (1H, dd), 6,81 - 6,90 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,15 - 7,24 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,85 - 7,91 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 13,78 - 14,48 (1H, m); *m/z* (ES$^+$ [M+H]$^+$ = 862,4.

Ejemplo 127

Intermedio 127a:

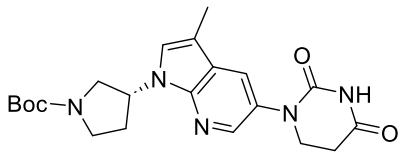
(3*R*)-3-(5-bromo-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 114a partiendo de 5-bromo-3-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,939 g, 4,45 mmol) y (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 5,34 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 (1,0 g, 59 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, d), 2,28 – 2,39 (3H, m), 2,31 (2H, q), 3,38 – 3,57 (3H, m), 3,73 – 3,79 (1H, m), 5,26 – 5,37 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,30 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 324,1.

Intermedio 127b:

(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

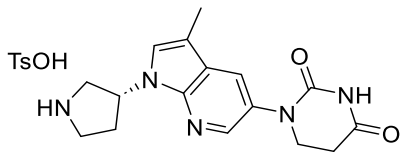


Preparado en una manera análoga al Intermedio 4b partiendo del Intermedio 127a (900 mg, 2,37 mmol).

La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (500 mg, 51,1 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,42 (9H, d), 2,29 – 2,37 (3H, m), 2,77 (2H, t), 3,45 – 3,58 (3H, m), 3,78 (1H, t), 3,82 (2H, t), 5,28 – 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 127c:

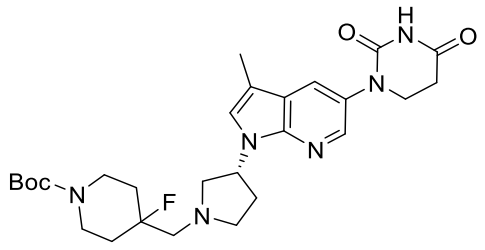
1-[3-metil-1-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 6c partiendo del Intermedio 127b (490 mg, 1,19 mmol) dio el compuesto del título (540 mg, 69,3 %) como un sólido amarillo en forma de la sal de TsOH. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 314.

Intermedio 127d:

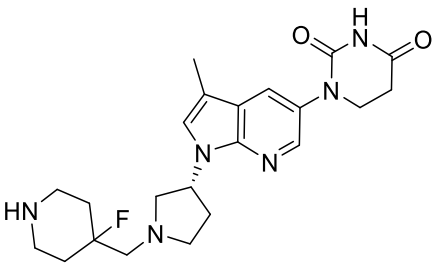
4-[[(3*R*)-3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]pirrolidin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato



Preparado en una manera análoga al Intermedio 25f partiendo del Intermedio 127c (530 mg, 1,09 mmol) y el Intermedio 25e (479 mg, 1,31 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (300 mg, 52,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,41 (9H, s), 1,57 – 1,71 (2H, m), 1,80 – 1,93 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,52 – 2,59 (1H, m), 2,70 (1H, d), 2,76 (3H, t), 2,83 – 2,89 (2H, m), 3,12 – 3,17 (2H, m), 3,59 – 3,66 (2H, m), 3,74 (2H, d), 3,81 (2H, t), 5,34 – 5,45 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$), [M+H]$^+$ = 529,0

Intermedio 127e:

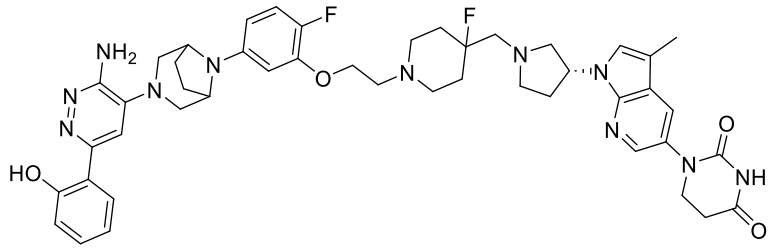
1-[1-[(3*R*)-1-[(4-Fluoro-4-piperidil)metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en una manera análoga al Intermedio 1i partiendo del Intermedio 127d (70 mg, 0,16 mmol).

La purificación mediante RPC (gradiente de elución de 5 a 70 % de MeCN en agua con 0,5 % de NH_4HCO_3) dio el compuesto del título (30,0 mg, 42,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,53 – 1,67 (2H, m), 1,69 – 1,81 (2H, m), 1,84 – 1,95 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,36 – 2,45 (1H, m), 2,53 – 2,58 (1H, m), 2,63 – 2,68 (1H, m), 2,69 – 2,74 (4H, m), 2,76 (3H, t), 2,83 – 2,89 (2H, m), 3,05 – 3,11 (1H, m), 3,81 (2H, t), 5,32 – 5,43 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,18 (1H, d),10,39 (1H, s); *m/z* (ES^+), $[M+H]^+$ = 429.

1-[1-[(3*R*)-1-[[1-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

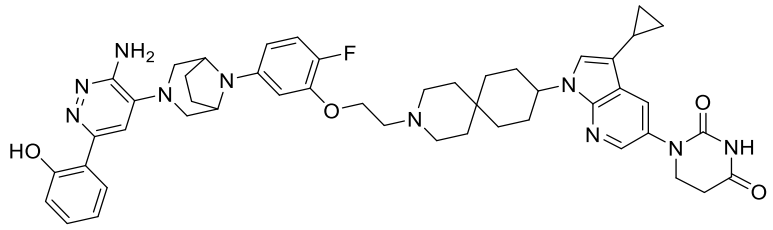


Preparado en un método análogo al ejemplo 125 partiendo del Intermedio 125d (29 mg, 0,04 mmol) y el intermedio 127e (16 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (6,7 mg, 20,82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1,58 - 1,76 (2H, m), 1,77 - 1,91 (3H, m), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,09 - 2,19 (2H, m), 2,19 - 2,25 (3H, m), 2,31 - 2,38 (2H, m), 2,53 - 2,56 (1H, m), 2,62 - 2,68 (1H, m), 2,69 - 2,79 (7H, m), 2,82 - 2,88 (2H, m), 3,01 - 3,15 (4H, m), 3,20 - 3,24 (2H, m), 3,77 - 3,81 (2H, m), 4,13 - 4,19 (2H, m), 4,37 - 4,43 (2H, m), 5,34 - 5,40 (1H, m), 5,93 (2H, s), 6,39 (1H, dt), 6,66 (1H, dd), 6,80 - 6,89 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,42 - 7,49 (2H, m), 7,84 - 7,91 (2H, m), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 13,38 - 14,98 (1H, m); *m/z* (ES$^+$ [M+H]$^+$ = 862,4.

Ejemplo 128

1-[1-[3-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-

fenoxi]etil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

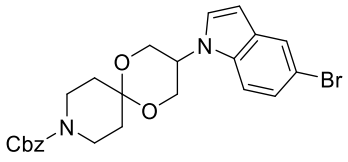


Preparado en un método análogo al Ejemplo 125 partiendo del Intermedio 125d (26 mg, 0,05 mmol) y el Intermedio 36a (31 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (4 mg, 9,36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 (2H, dd), 0,82 - 0,86 (2H, m), 1,21 - 1,32 (3H, m), 1,33 - 1,39 (2H, m), 1,62 - 1,71 (4H, m), 1,74 - 1,82 (2H, m), 1,87 - 2,01 (6H, m), 2,11 - 2,16 (2H, m), 2,69 - 2,73 (2H, m), 2,73 - 2,77 (2H, m), 3,08 - 3,13 (2H, m), 3,20 - 3,26 (3H, m), 3,77 - 3,83 (2H, m), 4,13 - 4,18 (2H, m), 4,37 - 4,42 (2H, m), 4,55 - 4,61 (1H, m), 5,91 - 5,96 (2H, m), 6,38 - 6,42 (1H, m), 6,66 - 6,69 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 6,97 - 7,03 (1H, m), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,43 - 7,47 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,92 (2H, d), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, s), 13,96 - 14,35 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 855,6.

Ejemplo 129

Intermedio 129a:

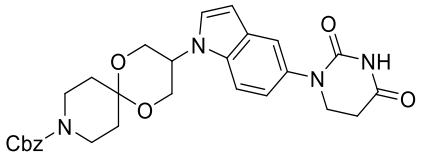
3-(5-bromoindol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Se cargó un matraz de 250 ml con el Intermedio 99b (4,12 g, 15,3 mmol) y el Intermedio 64c (5,54 g, 19,8 mmol). Se añadieron PPTS (0,19 g, 0,76 mmol) y tolueno (76 ml). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 15 h. Después de enfriarse a t.a. la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0-30 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (5,06 g, 68 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,83 (2H, br s), 1,98 (2H, s), 3,37 - 3,53 (4H, m), 3,94 - 4,01 (2H, m), 4,32 (2H, br d), 4,59 (1H, br t), 5,08 (2H, s), 6,48 (1H, d), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,33 - 7,40 (4H, m), 7,48 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,81 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 485,2.

Intermedio 129b:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

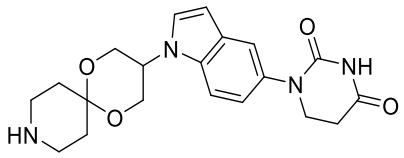


Se cargó un matraz de 250 ml con el Intermedio 129a (4,04 g, 8,32 mmol), K_3PO_4 (5,30 g, 25,0 mmol), hexahidropirimidina-2,4-diona (1,42 g, 12,5 mmol) y *t*BuBrettPhos Pd G3 (0,71 g, 0,83 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (2x). Se añadió 1,4-dioxano (49 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con argón (3x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriarse a t.a. la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (70 ml) y EtOAc (70 ml). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla se filtró. La torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 20 ml) y se secó al vacío para dar 2,90 g de un sólido gris. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc-MeOH (9:1, 20 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOAc-MeOH (9:1, 10 ml) y se secaron al vacío para dar 0,72 g de un sólido blanquecino.

Los dos filtro-pasteles se combinaron y se purificaron por FSC (0-12 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (2,98 g, 69 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,88 (2H, br s), 1,99 (2H, br s), 2,73 (2H, t), 3,47 (4H, br s), 3,77 (2H, t), 4,02 (2H, br dd), 4,33 (2H, br d), 4,54 - 4,72 (1H, m), 5,10 (2H, s), 6,50 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,27 - 7,43 (5H, m), 7,46 - 7,56 (2H, m), 7,81 (1H, d), 10,29 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 519,2.

Intermedio 129c:

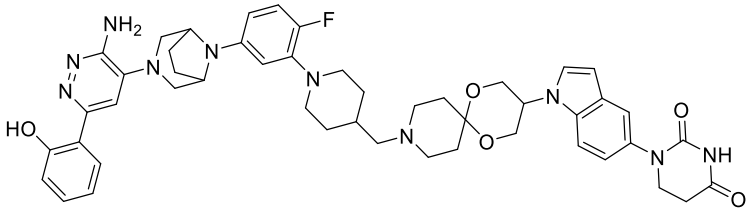
1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Se cargó un vial de 40 ml con el Intermedio 129b (100 mg, 0,19 mmol) y Pd/C (41 mg, 0,04 mmol, 10 % en peso/Pd). Se añadió DMF (3,9 ml). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® con DMF. El filtrado se concentró a presión reducida. La liofilización a partir de agua-MeCN dio el compuesto del

título como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,63 - 2,12 (5H, m), 2,62 - 2,77 (6H, m), 3,76 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,29 (2H, dd), 4,53 - 4,59 (1H, m), 6,47 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 7,44 - 7,52 (2H, m), 7,80 (1H, d), 10,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 385,3.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



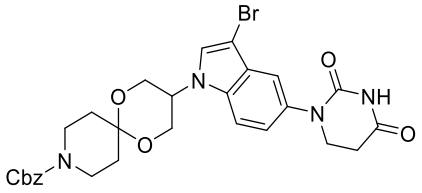
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 129c (31 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio 13d (34 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (0-40 % de MeCN en agua con 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (31,9 mg, 53 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,16 - 1,30 (2H, m), 1,61 (1H, br s), 1,78 (2H, br d), 1,83 - 2,06 (6H, m), 2,12 (2H, br d), 2,20 (2H, br d), 2,33 - 2,47 (4H, m), 2,63 (2H, br t), 2,71 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,76 (2H, t), 3,94 - 4,01 (2H, m), 4,24 - 4,41 (4H,

m), 4,53 - 4,61 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,38 - 6,44 (1H, m), 6,44 - 6,51 (2H, m), 6,81 - 6,96 (3H, m), 7,08 (1H, dd), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,42 - 7,51 (3H, m), 7,80 (1H, d), 7,89 (1H, br d), 10,24 (1H, s), 13,97 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 871,5.

Ejemplo 130

Intermedio 130a:

3-[3-bromo-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

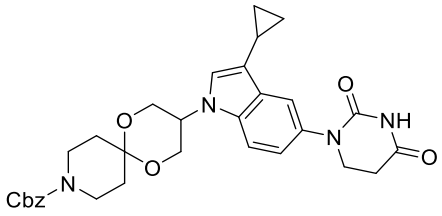


Se añadió NBS (177 mg, 0,99 mmol) a una solución del Intermedio 129b (491 mg, 0,95 mmol) en DCM (19 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 min. La mezcla se lavó con $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (2 x 20 ml) y $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (529 mg, 94 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,81 - 1,91 (2H, m), 1,97 (2H, br s), 2,73 (2H, t), 3,36 - 3,55 (4H, m), 3,79 (2H, t), 4,02 (2H, br dd), 4,24 - 4,40 (2H, m),

4,66 (1H, br t), 5,08 (2H, s), 7,19 (1H, dd), 7,28 - 7,43 (6H, m), 7,60 (1H, d), 7,93 (1H, s), 10,29 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 597,2.

Intermedio 130b:

3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

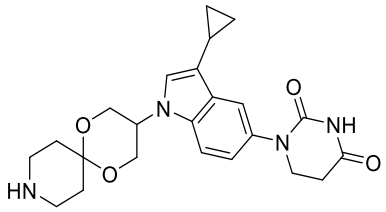


Se cargó un vial de 20 ml con Intermedio 130a (243 mg, 0,41 mmol), ácido ciclopropilborónico (87 mg, 1,02 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (27 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (259 mg, 1,22 mmol). Se añadieron tolueno (3,7 ml) y agua (0,37 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 6 horas. Después de enfriar a t.a., se añadieron DCM (30 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) y salmuera (15 ml). Se separaron las fases. 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 (1.ª purificación: 80-100 % de EtOAc en hexanos, después 0-10 % de MeOH en EtOAc; 2.ª purificación: 0-6 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (157 mg, 69 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,48 - 0,65 (2H, m), 0,78 - 0,93 (2H, m), 1,78 - 2,03 (5H, m), 2,72 (2H, t), 3,45 (4H, br s), 3,77 (2H, t), 4,00 (2H, br dd), 4,20 (2H, br d), 4,51 - 4,60 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,06 (1H, dd), 7,26 - 7,41 (5H, m), 7,41 - 7,49 (2H, m), 7,51 (1H, d), 10,23 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 559,3.

Intermedio 130c:

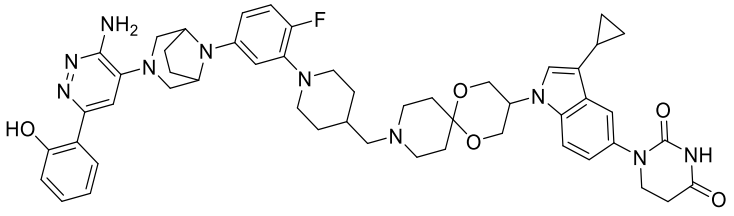
1-[3-ciclopropil-1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 129c partiendo del Intermedio 130b (153 mg, 0,27 mmol) dio el compuesto del título (116 mg, 100 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,53 - 0,61 (2H, m), 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,74 - 1,84 (4H, m), 1,86 - 1,93 (1H, m), 2,18 (1H, br s), 2,64 - 2,76 (6H, m), 3,77 (2H, t), 3,96

(2H, dd), 4,18 (2H, dd), 4,47 - 4,54 (1H, m), 7,01 - 7,09 (1H, m), 7,40 - 7,48 (2H, m), 7,49 - 7,53 (1H, m), 10,23 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 425,4.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



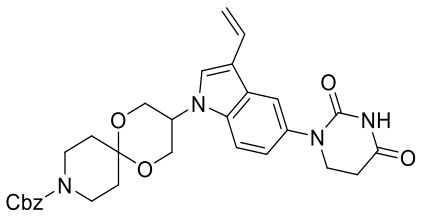
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 130c (30 mg, 0,07 mmol) e Intermedio 13d (30 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (23,6 mg, 43 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0,54 - 0,60 (2H, m), 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,24 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,73 - 1,81 (2H, m), 1,84 - 2,01 (7H, m), 2,08 - 2,15 (2H, m), 2,19 (2H, br d), 2,33 - 2,47 (4H, m), 2,59 - 2,67 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,77 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,18 (2H, br dd), 4,33 (2H, br s), 4,47 - 4,54 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,37

- 6,44 (1H, m), 6,45 - 6,50 (1H, m), 6,82 - 6,93 (3H, m), 7,03 - 7,09 (1H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,41 - 7,49 (3H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,78 - 8,01 (1H, m), 10,24 (1H, s), 14,07 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 911,5.

Ejemplo 131

Intermedio 131a:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-vinil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

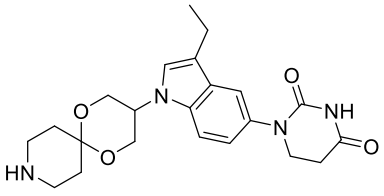


Se cargó un vial de 20 ml con el Intermedio 130a (226 mg, 0,38 mmol), K_3PO_4 (241 mg, 1,13 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (25 mg, 0,04 mmol). Se añadieron tolueno (3,3 ml), agua (0,3 ml) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,16 ml, 0,95 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 135 min y a 100 °C durante 90 min. Después de enfriar a t.a., se añadió $NaHCO_3$

ac. sat. (20 ml). 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: 0-6 % de MeOH en EtOAc) y RPC (gradiente de elución: 40-70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (51 mg, 25 %) como un sólido blanco y una mezcla 8:1 con el Intermedio 130a. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,83 - 1,92 (2H, m), 1,94 - 2,02 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,40 - 3,54 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,01 (2H, dd), 4,31 (2H, br d), 4,56 - 4,62 (1H, m), 5,02 - 5,15 (3H, m), 5,62 (1H, br d), 6,86 (1H, dd), 7,08 - 7,15 (1H, m), 7,30 - 7,40 (5H, m), 7,46 - 7,57 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, s), 10,29 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 545,3.

Intermedio 131b:

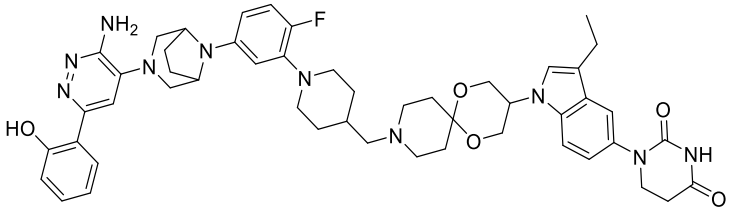
1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-etil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 129c partiendo del Intermedio 131a (49 mg, 0,09 mmol). La

purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-90 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (29 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,25 (3H, t), 1,83 (4H, br d), 2,64 - 2,77 (8H, m), 3,76 (2H, t), 3,97 (2H, br dd), 4,22 (2H, dd), 4,47 - 4,57 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 7,38 - 7,48 (2H, m), 7,58 (1H, s), 10,26 (1H, br s), (un protón NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 413,4.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



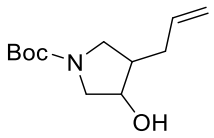
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 131b (28 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 13d (28 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-50 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (23,6 mg, 43 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,19 - 1,30 (5H, m), 1,57 - 1,65 (1H, m), 1,78 (2H, br d), 1,85 - 2,02 (6H, m), 2,08

- 2,15 (2H, m), 2,20 (2H, br d), 2,33 - 2,47 (4H, m), 2,59 - 2,75 (6H, m), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,76 (2H, br t), 3,97 (2H, br dd), 4,23 (2H, br d), 4,30 - 4,38 (2H, m), 4,52 (1H, br d), 5,92 (2H, br s), 6,38 - 6,43 (1H, m), 6,44 - 6,49 (1H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,03 - 7,08 (1H, m), 7,22 (1H, t), 7,41 - 7,47 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,89 (1H, br d), 10,23 (1H, s), 14,04 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 899,5.

Ejemplo 132

Intermedio 132a:

3-alil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

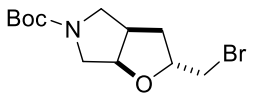


Se añadió lentamente solución de tri-*sec*-butilhidroborato de litio (11,3 ml, 11,3 mmol, 1M en THF) a una solución agitada de 3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,31 g, 10,25 mmol) en tetrahidrofurano de 2-metil (37,9 ml) enfriada a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a medida que se calentaba lentamente a t.a. La reacción se agitó a t.a.

durante 17 h. Se añadió una porción adicional de *tri*-sec-butilhidroborato de litio (2,05 ml, 2,05 mmol, 1M en THF) y la reacción se agitó durante y 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,10 g, 47,2 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (9H, s), 2,08 - 2,29 (2H, m), 2,34 (1H, dt), 3,07 - 3,16 (1H, m), 3,40 - 3,55 (2H, m), 3,61 (1H, br t), 4,28 (1H, br s), 5,01 - 5,10 (1H, m), 5,15 (1H, br d), 5,74 - 5,90 (1H, m).

Intermedio 132b:

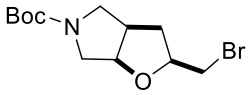
rac-(2*R*,3a*R*,6a*R*)-2-(bromometil)-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrolo-5-carboxilato de *terc*-butilo



y

Intermedio 132c:

rac-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-2-(bromometil)-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrolo-5-carboxilato de *terc*-butilo

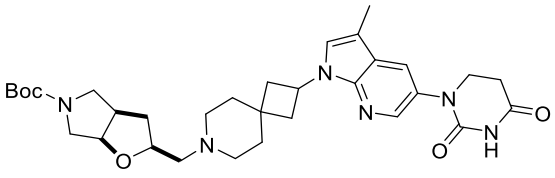


Se añadió NBS (0,941 g, 5,28 mmol) en una porción a una solución agitada del Intermedio 132a (1,09 g, 4,80 mmol) en DCM (24,0 ml) bajo aire. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 h. La reacción se inactivó con Na_2SO_3 ac. sat. La reacción se diluyó con EtOAc, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución 0 a 61 % de EtOAc en hexanos) dio los compuestos del título Intermedio 132b (0,581 g, 39,5 %) e Intermedio 132c (0,346 g, 23,5 %).

Los compuestos fueron una mezcla racémica de enantiómeros pero un diastereómeros conocidos. Se evaluó la estereoquímica relativa de los diastereómeros comparando espectros con los de productos y derivados similares. Intermedio 132b: ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,46 (9H, s), 1,94 - 2,03 (1H, m), 2,04 - 2,11 (1H, m), 2,91 - 3,03 (1H, m), 3,17 (1H, dd), 3,40 (1H, dd), 3,47 (2H, d), 3,55 - 3,63 (2H, m), 4,42 (1H, dq), 4,65 (1H, t). Intermedio 132c: ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,47 (9H, s), 1,54 - 1,68 (1H, m), 2,30 - 2,41 (1H, m), 2,84 - 2,95 (1H, m), 3,31 (1H, br s), 3,39 (1H, br dd), 3,46 - 3,55 (3H, m), 3,63 (1H, d), 4,11 - 4,20 (1H, m), 4,53 (1H, t).

Intermedio 132d:

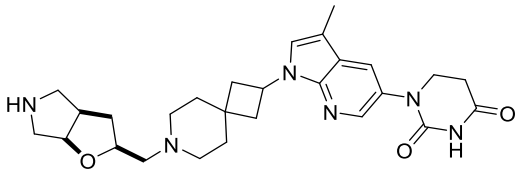
rac-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-2-[[2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrolo-5-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió DIPEA (282 µl, 1,62 mmol) en una porción a una mezcla agitada de Intermedio 132c (198 mg, 0,54 mmol) e Intermedio 124a (248 mg, 0,81 mmol) en DMF (3767 µl). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 15 h y se enfrió a t.a. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10-100 % de agua con 0,1 % de ácido fórmico en MeOH) dio el compuesto del título (152 mg, 47 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,40 (9H, s), 1,64 - 1,77 (4H, m), 2,20 (3H, br s), 2,27 (3H, s), 2,31 - 2,50 (7H, m), 2,76 (3H, br t), 3,15 (1H, br dd), 3,24 - 3,36 (2H, m), 3,36 - 3,47 (3H, m), 3,80 (2H, t), 4,00 (1H, br s), 4,34 (1H, br s), 5,25 (1H, quin), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, s), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 593,5.

Intermedio 132e:

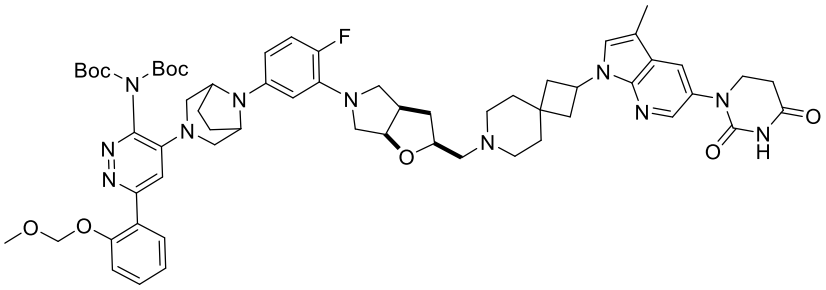
1-[1-[7-[[*rac*-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 2c partiendo del Intermedio 132d (149 mg, 0,25 mmol). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (cartucho PoraPak Rxn CX) eluyendo con 1,5 N NH_3 en MeOH y 1,5 N NH_3 en MeOH/DCM dio el compuesto del título (109 mg, 88 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,58 - 1,76 (4H, m), 2,09 - 2,23 (3H, m), 2,23 - 2,47 (12H, m), 2,53 - 2,70 (2H, m), 2,72 - 2,79 (2H, m), 2,87 (1H, br d), 3,17 (1H, br s), 3,69 - 3,86 (3H, m), 4,31 (1H, br d), 5,25 (1H, br t), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,40 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 493,3.

Intermedio 132f:

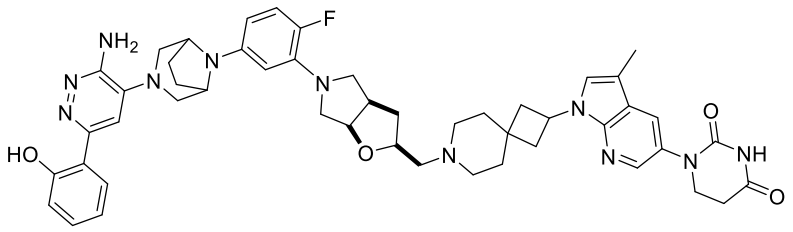
N-[4-[8-[3-[*rac*-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-2-[[2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-5-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 56f partiendo del Intermedio 57a (148 mg, 0,22 mmol) y el Intermedio 132e (109 mg, 0,22 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 75 - 100 % de EtOAc en hexanos y después 0 - 100 % de MeOH en EtOAc) dieron el compuesto del título (63,7 mg, 25,6 %) como un sólido amarillo. *m/z*: ES+ $[M+H]^+$ = 1126,8.

1-[3-metil-1-[7-[[*rac*-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-5-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-

c]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



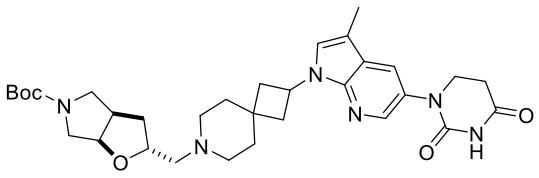
Se añadió ácido sulfúrico, 2 M en agua (1,12 ml, 2,24 mmol) a una solución agitada del Intermedio 132f (63 mg, 0,06 mmol) en THF (1,12 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con DCM (20 ml), se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con DCM/IPA adicional (4:1). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (16,9 mg, 34,3 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,33 - 1,47 (1H, m), 1,66 (4H, br d), 1,94 (2H, br s), 2,08 - 2,21 (4H, m), 2,26 (5H, s), 2,33 (3H, br s), 2,36 - 2,50 (5H, m), 2,76 (2H, br t), 2,85 (1H, br s), 3,04 - 3,15 (4H, m), 3,21 - 3,29 (2H, m), 3,48 - 3,60 (1H, m), 3,80 (2H, br t), 3,89 - 3,99 (1H, m), 4,35 (2H, br s), 4,43 - 4,51 (1H, m), 5,24 (1H, br t), 5,95 (2H, br s), 6,25 (1H, br d), 6,29 (1H, br d), 6,81 - 6,96 (3H, m), 7,22 (1H, br t), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, s),

7,91 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 10,41 (1H, br s), 14,14 (1H, br s). 19F NMR (DMSO-d6) δ -137,23 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 882,5.

Ejemplo 133

Intermedio 133a:

rac-(2*R*,3a*R*,6a*R*)-2-[[2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrolo-5-carboxilato de *terc*-butilo

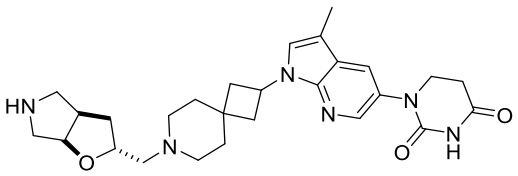


Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 132d partiendo del Intermedio 132b (240 mg, 0,65 mmol) y el Intermedio 124a (300 mg, 0,98 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10 - 100 % de MeOH en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio la sal de ácido fórmico del compuesto del título (144 mg, 34,4 %) como un sólido tostado. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 1,65 - 1,77 (5H, m), 1,91 (1H, br dd), 2,17 - 2,24 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,34 (2H, br d), 2,40 - 2,64 (5H, m, se superpone

con disolvente residual), 2,72 - 2,78 (2H, m), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,05 (1H, br s), 3,25 - 3,56 (4H, m, se superpone con agua residual), 3,80 (2H, br t), 4,25 (1H, br s), 4,48 (1H, br t), 5,25 (1H, quin), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,14 - 8,17 (2H, m), 10,40 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 593,5.

Intermedio 133b:

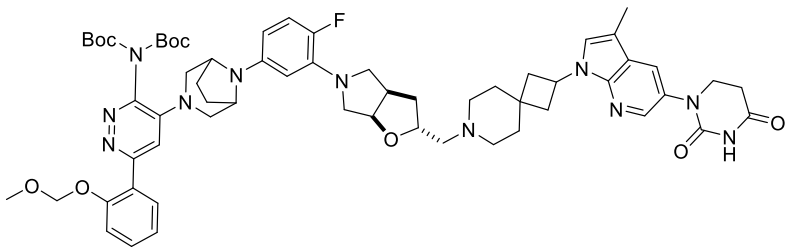
1-[1-[7-[[*rac*-(2*R*,3a*R*,6a*R*)-,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 132e partiendo del Intermedio 133a (143 mg, 0,24 mmol) dio el compuesto del título (112 mg, 94 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,61 - 1,76 (6H, m), 2,14 - 2,23 (2H, m), 2,24 - 2,47 (11H, m), 2,59 - 2,69 (3H, m), 2,71 - 2,83 (4H, m), 3,80 (2H, t), 4,16 (1H, quin), 4,46 (1H, br t), 5,25 (1H, quin), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,41 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 493,4

Intermedio 133c:

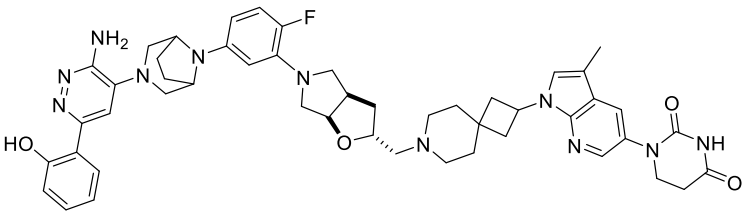
N-[4-[8-[3-[*rac*-(2*R*,3a*R*,6a*R*)-,2-[[2-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-5-il]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo



Preparado a partir de un método análogo al Intermedio 56f partiendo del Intermedio 57a (152 mg, 0,23 mmol) y el Intermedio 133b (112 mg, 0,23 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (93 mg, 36,5 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1126,6.

1-[3-metil-1-[7-[[*rac*-(2*S*,3a*R*,6a*R*)-5-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-

c]pirrol-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

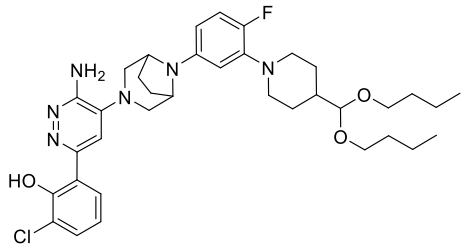


Preparado a partir de un método análogo al Ejemplo 132 partiendo con el Intermedio 133c (35 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10-100 % de MeOH en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (5,6 mg, 20,43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,59 - 1,80 (5H, m), 1,85 - 2,01 (3H, m), 2,09 - 2,23 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,29 - 2,50 (7H, m, alguna ligera superposición con disolvente residual), 2,76 (2H, br t), 2,93 (1H, br s), 3,07 - 3,15 (2H, m), 3,17 - 3,31 (5H, m), 3,39 - 3,47 (2H, m), 3,80 (2H, br t), 4,22 (1H, br s), 4,36 (2H, br s), 4,64 (1H, br t), 5,25 (1H, quin), 5,96 (2H, br s), 6,24 (1H, br d), 6,30 (1H, br d), 6,81 - 6,96 (3H, m), 7,23 (1H, br t), 7,48 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,85 - 7,90 (1H, m), 7,92 (1H, br d), 8,13 - 8,20 (1H, m), 10,41 (1H, br s), 14,20 (1H, br s). ^{19}F NMR (DMSO-*d6*): δ -137,39 (1F, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 882,5.

Ejemplo 134

Intermedio 134a:

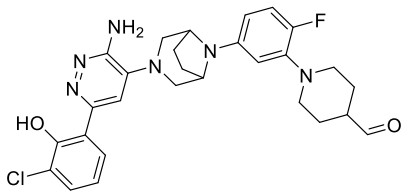
2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]-6-cloro-fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h a partir de ácido (3-cloro-2-hidroxifenil)borónico (71,9 mg, 0,42 mmol) e Intermedio 11f (200 mg, 0,35 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (83 mg, 35,8 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,89 (6H, t), 1,33 - 1,43 (6H, m), 1,47 - 1,53 (4H, m), 1,61 - 1,70 (1H, m), 1,73 (2H, br d), 1,89 - 1,99 (2H, m), 2,13 (2H, br d), 2,60 (2H, br t), 3,12 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,35 - 3,43 (4H, m), 3,53 - 3,60 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,35 (2H, br s), 6,08 (2H, s), 6,45 (2H, br dd), 6,84 - 6,98 (2H, m), 7,36 - 7,43 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,94 (1H, br d), 15,69 (1H, br s);); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 667,5.

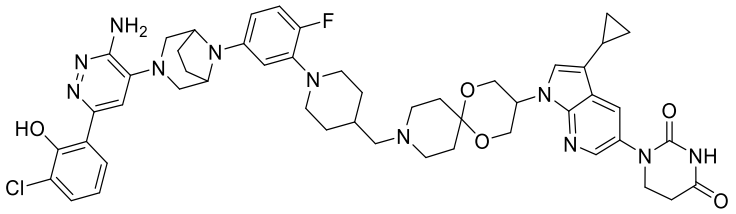
Intermedio 134b:

1-[5-[3-[3-amino-6-(3-cloro-2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado de manera análoga al Intermedio 83c a partir del Intermedio 134a (80 mg, 0,12 mmol) dio el compuesto del título (60,0 mg, 93 %) como un sólido. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 537,3.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

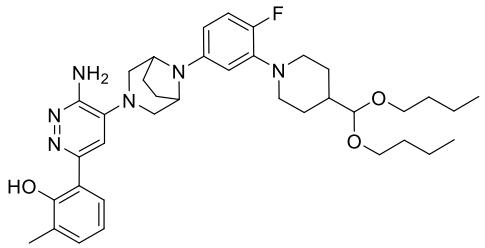


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 134b (37,9 mg, 0,07 mmol) y el Intermedio 87e (30 mg, 0,07 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (28,0 mg, 42,0 %) como un sólido amarillo después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,64 (2H, br d), 0,89 (2H, br d), 1,13 - 1,31 (4H, m), 1,57 - 1,68 (1H, m), 1,79 (2H, br d), 1,95 (6H, br s), 2,14 (2H, br d), 2,21 (2H, br d), 2,42 (4H, br s), 2,65 (2H, br t), 2,77 (2H, br t), 3,07 - 3,17 (2H, m), 3,28 (2H, br d), 3,37 (1H, br s), 3,83 (2H, br t), 4,05 (2H, br dd), 4,24 (2H, br d), 4,35 (2H, br s), 4,83 (1H, br s), 6,09 (2H, br s), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,86 (1H, br t), 6,93 (1H, br dd), 7,40 (1H, br d), 7,52 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,94 (1H, br d), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s), 10,39 (1H, s), 15,69 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 946,8.

Ejemplo 135

Intermedio 135a:

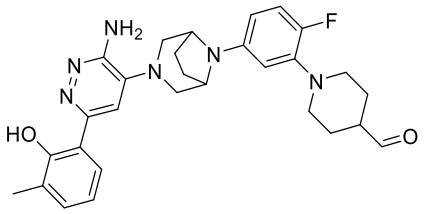
2-[6-amino-5-[8-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]-6-metil-fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h de ácido (2-hidroxi-3-metilfenil)borónico (63,4 mg, 0,42 mmol) e Intermedio 11f (200 mg, 0,35 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (105 mg, 46,7 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,89 (6H, t), 1,36 (6H, dt), 1,45 - 1,54 (4H, m), 1,60 - 1,68 (1H, m), 1,73 (2H, br d), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,13 (2H, br d), 2,19 (3H, s), 2,60 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,35 - 3,45 (4H, m), 3,56 (2H, dt), 4,22 (1H, d), 4,34 (2H, br s), 5,94 (2H, s), 6,45 (2H, br dd), 6,76 (1H, t), 6,92 (1H, dd), 7,13 (1H, br d), 7,45 (1H, s), 7,74 (1H, br d), 14,58 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 647,6.

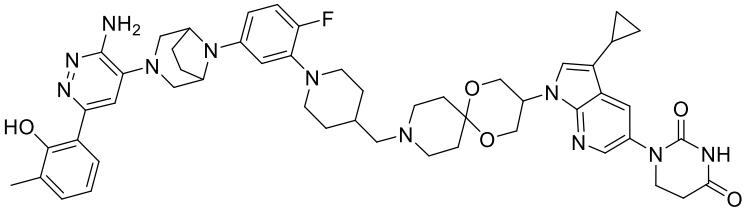
Intermedio 135b:

1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado de manera análoga al Intermedio 83c a partir del Intermedio 135a (100 mg, 0,15 mmol) dio el compuesto del título (73,0 mg, 91 %) como un sólido. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 517,4.

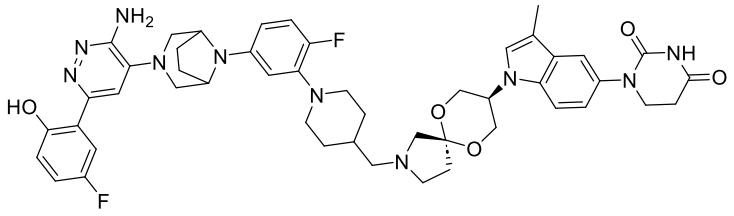
1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 135b (30,4 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 87e (25 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (20,00 mg, 36,8 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,65 (2H, br d), 0,89 (2H, br d), 1,25 (2H, br d), 1,62 (1H, br s), 1,79 (2H, br d), 1,95 (6H, br s), 2,13 (2H, br d), 2,20 (5H, br s), 2,42 (4H, br s), 2,65 (2H, br t), 2,77 (2H, br t), 3,11 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,36 (3H, br d), 3,83 (2H, br t), 4,05 (2H, br d), 4,24 (2H, br d), 4,35 (2H, br s), 4,83 (1H, br s), 5,94 (2H, br s), 6,39 - 6,54 (2H, m), 6,77 (1H, br t), 6,87 - 7,01 (1H, m), 7,13 (1H, br d), 7,46 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, br d), 7,99 (1H, br s), 8,20 (1H, br s), 10,39 (1H, s), 14,58 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 926,8.

Ejemplo 136

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

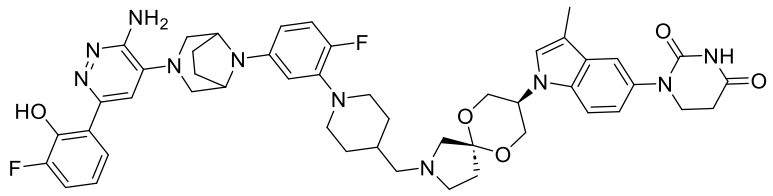


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 103b (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 106e (22,15 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (9,00 mg, 26,4 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,81 (2H, br d), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,13 (4H, br d), 2,26 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,57 - 2,70 (4H, m), 2,74 (2H, br t), 2,82 (2H, s), 3,12 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,78 (2H, t), 3,98 (2H, br dd), 4,25 (2H, br d), 4,35 (2H, br s), 4,55 (1H, br s), 6,01 (2H, br s), 6,39 -6,55 (2H, m), 6,85 - 6,98 (2H, m), 7,03 - 7,10 (2H, m), 7,41 - 7,51 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 10,26 (1H, s), 13,35 - 14,84 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 889,5.

Ejemplo 137

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-

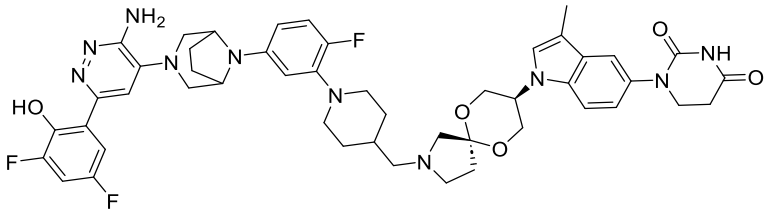
azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 105b (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 106e (21,41 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (8,0 mg, 23,4 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,81 (2H, br d), 1,95 (2H, br d), 2,13 (4H, br d), 2,26 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,58 - 2,70 (4H, m), 2,74 (2H, br t), 2,82 (2H, s), 3,12 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,78 (2H, br t), 3,98 (2H, br dd), 4,25 (2H, br d), 4,35 (2H, br s), 4,55 (1H, br s), 6,05 (2H, br s), 6,38 - 6,55 (2H, m), 6,78 - 6,87 (1H, m), 6,93 (1H, br dd), 7,08 (1H, br d), 7,15 - 7,26 (1H, m), 7,41 - 7,51 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,77 (1H, br d), 10,25 (1H, s), 14,35 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 889,6.

Ejemplo 138

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



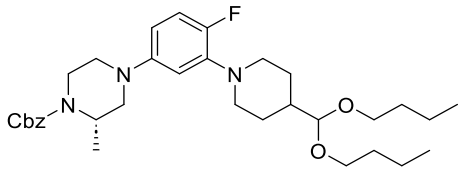
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 104b (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 106e (21,41 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (10,00 mg, 29,7 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,27 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,81 (2H, br d), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,09 - 2,17 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,31 (2H, br d), 2,58 - 2,70 (4H, m), 2,74 (2H, t), 2,82 (2H, s), 3,13 (2H, br d), 3,26 (2H, br d), 3,36 (2H, br d), 3,78 (2H, br t), 3,98 (2H, br dd), 4,25 (2H, br d), 4,35 (2H, br s), 4,55 (1H, br s), 6,12 (2H, br s), 6,41 - 6,51 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,08 (1H,

br d), 7,22 - 7,29 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, br d), 10,25 (1H, s), 14,01 (1H, br.s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 907,7.

Ejemplo 139

Intermedio 139a:

(2*S*)-4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-2-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo

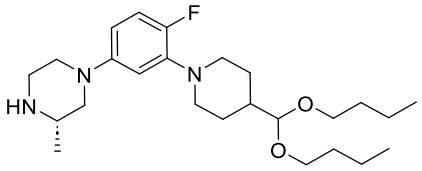


Se desgasificó una mezcla de $[Pd(alilCl)]_2$ (4,92 mg, 0,01 mmol), XPhos (25,6 mg, 0,05 mmol), (2*S*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (378 mg, 1,61 mmol), Intermedio 11c (500 mg, 1,34 mmol) y Cs_2CO_3 (1095 mg, 3,36 mmol) en dioxano (6,5 ml) durante 5 min. y calentado a 90 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto del título (570 mg, 74,4 %) como una goma naranja. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,90

(6H, t), 1,24 (3H, d), 1,30 - 1,44 (6H, m), 1,45 - 1,54 (4H, m), 1,66 (1H, dt), 1,73 (2H, br d), 2,54 - 2,64 (3H, m), 2,77 (1H, dd), 3,18 - 3,28 (1H, m), 3,32 - 3,44 (5H, m), 3,49 (1H, br d), 3,56 (2H, dt), 3,88 (1H, br d), 4,22 (1H, d), 4,29 (1H, br d), 5,06 - 5,20 (2H, m), 6,39 - 6,59 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 7,30 - 7,44 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 570,6.

Intermedio 139b:

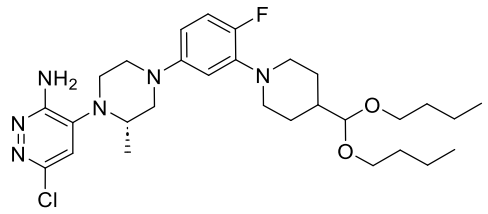
(3*S*)-1-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3-metil-piperazina



Se añadió Pd/C (213 mg, 0,20 mmol) a una solución del Intermedio 139a (570 mg, 1,00 mmol) en THF (10 ml). La reacción se roció con hidrógeno y se agitó a t.a. bajo hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de un tapón de celite®, eluyendo con EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró dio el compuesto del título (390 mg, 89 %) como una goma naranja. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 436,4.

Intermedio 139c:

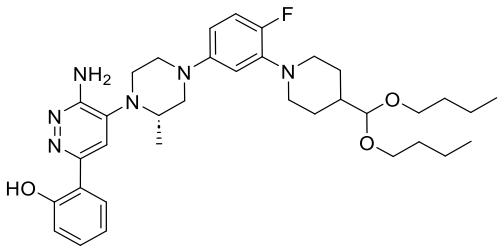
6-cloro-4-[(2*S*)-4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-2-metil-piperazin-1-il]piridazin-3-amina



Una mezcla de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (215 mg, 1,03 mmol), Intermedio 139b (450 mg, 1,03 mmol) y fluoruro de potasio (120 mg, 2,07 mmol) en DMSO (4 ml) se calentó a 130 °C durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto del título (150 mg, 25,8 %) como una goma naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,90 (6H, t), 0,99 (3H, d), 1,31 - 1,45 (6H, m), 1,46 - 1,54 (4H, m), 1,66 (1H, dt), 1,74 (2H, br d), 2,60 (2H, br t), 2,75 - 2,84 (1H, m), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,08 - 3,13 (1H, m), 3,33 - 3,44 (6H, m), 3,57 (2H, dt), 3,77 (1H, br dd), 4,23 (1H, d), 6,21 (2H, s), 6,50 (1H, dt), 6,56 (1H, dd), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,07 (1H, s).

Intermedio 139d:

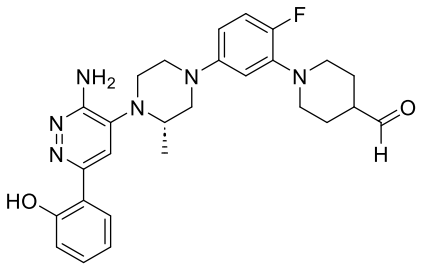
2-[6-amino-5-[(2*S*)-4-[3-[4-(dibutoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-2-metil-piperazin-1-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h a partir del Intermedio 139c (150 mg, 0,27 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (75 mg, 45,4 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,90 (7H, t), 1,02 (3H, d), 1,32 - 1,43 (7H, m), 1,47 - 1,52 (4H, m), 1,75 (2H, br d), 2,58 - 2,66 (2H, m), 2,85 - 2,93 (1H, m), 3,01 (1H, br dd), 3,15 - 3,23 (1H, m), 3,37 - 3,50 (6H, m), 3,57 (2H, dt), 3,84 - 3,91 (1H, m), 4,23 (1H, d), 6,38 (2H, s), 6,54 (1H, dt), 6,57 - 6,61 (1H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,93 - 7,98 (1H, m), 14,12 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 621,5.

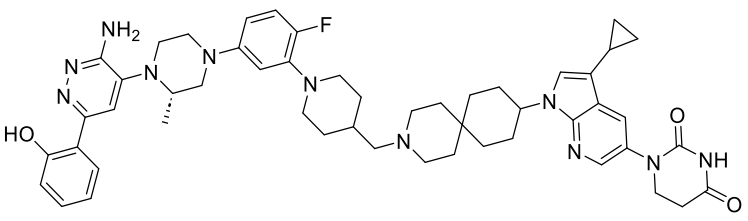
Intermedio 139e

1-[5-[(3*S*)-4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-4-carbaldehído



Preparado de manera análoga al Intermedio 83c del Intermedio 139d (75 mg, 0,12 mmol) dio el compuesto del título (55,0 mg, 93 %) como un sólido. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 491,4.

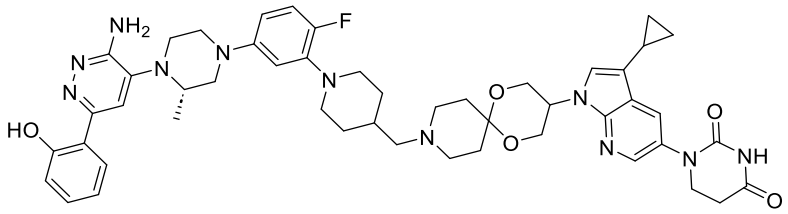
1-[1-[3-[[1-[5-[(3*S*)-4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 139e (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 36a (21,41 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (15,00 mg, 41,1 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,66 (2H, br d), 0,86 (2H, br d), 1,03 (3H, br d), 1,23 - 1,35 (4H, m), 1,41 (2H, br s), 1,63 - 1,74 (5H, m), 1,80 (4H, br d), 1,89 - 2,04 (3H, m), 2,27 (2H, br d), 2,43 (4H, br s), 2,67 (2H, br d), 2,77 (2H, br t), 2,86 - 2,95 (1H, m), 3,01 (1H, br dd), 3,20 (1H, br d), 3,36 (3H, br d), 3,44 - 3,52 (2H, m), 3,82 (2H, br t), 3,88 (1H, br d), 4,60 (1H, br t), 6,38 (2H, br s), 6,50 - 6,66 (2H, m), 6,89 - 7,05 (3H, m), 7,26 (1H, t), 7,50 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,88 - 8,00 (2H, m), 8,15 - 8,19 (1H, m), 10,38 (1H, s), 15,66 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 896,8.

Ejemplo 140

1-[1-[9-[[1-[5-[(3*S*)-4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-metil-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

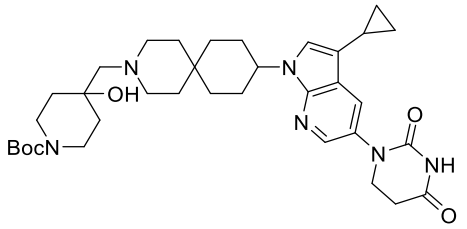


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 a partir del Intermedio 139e (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 87e (21,41 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-100 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (17,00 mg, 46,3 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,64 (2H, q), 0,83 - 0,94 (2H, m), 1,03 (3H, d), 1,22 - 1,25 (3H, m), 1,25 - 1,33 (2H, m), 1,64 (1H, br s), 1,81 (2H, br d), 1,96 (4H, br d), 2,22 (2H, br d), 2,42 (3H, br d), 2,67 (2H, br d), 2,77 (2H, t), 2,87 - 2,93 (1H, m), 3,01 (1H, br dd), 3,16 - 3,23 (1H, m), 3,36 (2H, br d), 3,42 - 3,50 (2H, m), 3,83 (2H, t), 3,86 -3,92 (1H, m), 4,05 (2H, br dd), 4,25 (2H, br dd), 4,79 - 4,88 (1H, m), 6,38 (2H, br s), 6,51 - 6,57 (1H, m), 6,57 - 6,63 (1H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,26 (1H, t), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,90 - 8,00 (2H, m), 8,20 (1H, d), 10,39 (1H, s), 14,12 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 900,7.

Ejemplo 141

Intermedio 141a:

4-[[9-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

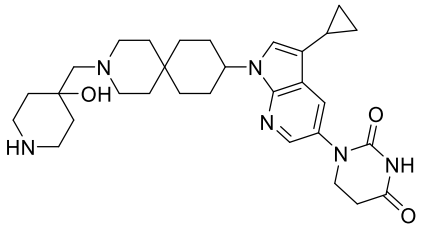


Una mezcla del Intermedio 36a (527 mg, 1,25 mmol), 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (533 mg, 2,50 mmol), y DIPEA (437 µl, 2,50 mmol) en *n*BuOH (0,5 ml) se calentó a 85 °C durante 6 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ se filtró y se concentró. El residuo se trituró en éter para dar el compuesto del título (601 mg, 76 %) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 (2H, br s), 0,82 - 0,88 (2H, m), 1,20 - 1,27 (2H, m), 1,30 - 1,48 (18H, m), 1,65 (4H, br s), 1,77 (2H, br d), 1,88 - 2,01 (4H, m), 2,23 (2H, s), 2,75 (2H, t), 2,98 - 3,15 (2H, m), 3,61 (2H, br d), 3,80 (2H, t),

4,10 (1H, s), 4,52 - 4,63 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 635,5

Intermedio 141b:

1-[3-ciclopropil-1-[3-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

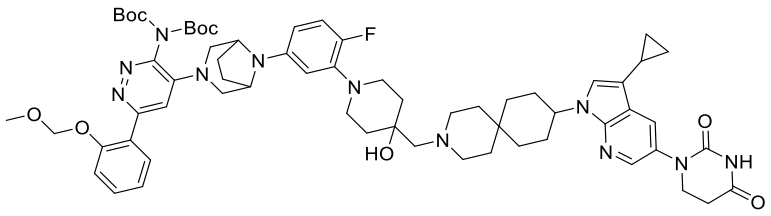


Se añadió TFA (1,5 ml, 18,93 mmol) a una solución agitada del Intermedio 141a (601 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se eliminó el disolvente, y el residuo se trituró con éter, y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en MeOH (20 ml) y se añadió resina de carbonato (2,5-3,5 mmol/g, 1 g). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La resina se filtró y dio el compuesto del título (495 mg, 98 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,60 - 0,68 (2H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,24 - 1,32 (2H, m), 1,32 - 1,39 (2H, m), 1,54 - 1,59 (2H, m), 1,63 - 1,73 (6H, m), 1,73 - 1,81 (2H, m), 1,87 - 1,92 (1H, m), 1,96 -

2,02 (1H, m), 2,27 (2H, s), 2,75 (2H, t), 2,99 - 3,11 (4H, m), 3,23 - 3,35 (6H, m), 3,80 (2H, t), 4,38 - 4,50 (1H, m), 4,57 (1H, br t), 7,47 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,14 (1H, d), 10,35 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 535,5

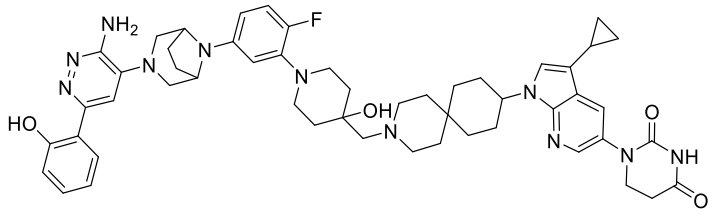
Intermedio 141c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[9-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-hidroxi-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 56f partiendo del Intermedio 141b (96 mg, 0,18 mmol), y el Intermedio 57a (101 mg, 0,15 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-50 % de MeOH en EtOAc), seguida de RPC (gradiente de elución: 25-60 % de MeCN en agua con 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (17,0 mg, 9,7 %) como una goma marrón. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1168,6.

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



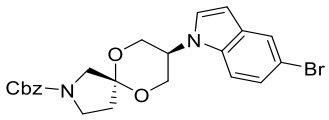
El Intermedio 141c (17 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió HCl (4N en Dioxano) (0,5 ml, 2,00 mmol). La reacción se agitó a t.a. 2h. El disolvente se eliminó, la sal de HCl se basó libre disolviendo en MeOH (2 ml) y se inactivó con la adición de resina de carbonato. La resina se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 25-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (5,0 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,64 (2H, br d), 0,84 (2H, br d), 1,26 (2H, br t), 1,31 - 1,43 (2H, m), 1,53 (2H, br d), 1,63 - 1,81 (8H, m), 1,81 - 2,02 (6H, m), 2,12 (2H, br d), 2,32 (2H, br s), 2,54 - 2,59 (3H, m), 2,75 (2H, br t), 2,94 - 3,01 (2H, m), 3,03 - 3,11 (4H, m), 3,21 - 3,26 (2H, m), 3,77 - 3,81 (2H, m), 4,30 - 4,36 (2H, m),

4,57 (1H, br t), 5,91 (2H, br s), 6,36 - 6,44 (1H, m), 6,49 (1H, br d), 6,82 - 6,94 (3H, m), 7,21 (1H, br t), 7,47 (2H, br d), 7,87 - 7,95 (2H, m), 8,15 (1H, s), 10,35 (1H, s), (dos protones OH no observados); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 924,6.

Ejemplo 142

Intermedio 142a:

(5*s*,8*s*)-8-(5-bromoindol-1-il)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

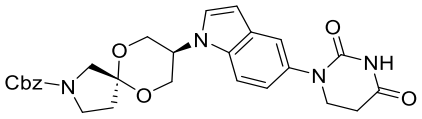


Preparado de manera análoga al Intermedio 64d a partir del Intermedio 99b (2,1 g, 7,77 mmol) y el Intermedio 65a (2,475 g, 9,33 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto del título, isómero cis que eluyó en segundo lugar de la columna, (1,260 g, 34,4 %) como una goma naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 2,29 - 2,37 (2H, m), 3,38 - 3,52 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,00 - 4,06 (2H, m), 4,27 - 4,38 (2H, m), 4,63 (1H, br s), 5,07 (2H, s), 6,47 (1H, br s), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,36

(4H, d), 7,50 (1H, br t), 7,75 (1H, d), 7,80 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 471,3.

Intermedio 142b:

(5*s*,8*s*)-8-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de bencilo

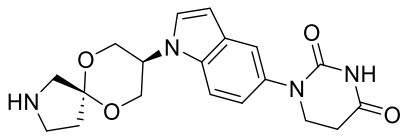


Preparado de manera análoga al Intermedio 2b partiendo del Intermedio 142a (943 mg, 2 mmol).

La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-60 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (496 mg, 49,2 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,28 - 2,38 (2H, m), 2,75 - 2,85 (2H, m), 3,54 - 3,60 (2H, m), 3,63 - 3,75 (2H, m), 3,83 - 3,88 (2H, m), 4,10 - 4,17 (2H, m), 4,31 - 4,42 (2H, m), 4,44 - 4,59 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,56 (1H, br s), 7,13 (1H, br d), 7,27 - 7,40 (6H, m), 7,49 - 7,56 (1H, m), 7,60 - 7,76 (2H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 505,4.

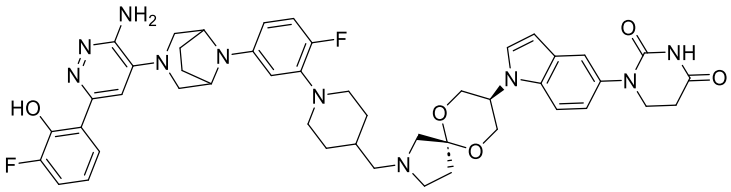
Intermedio 142c:

1-[1-((5*s*,8*s*)-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 139b partiendo del Intermedio 142b (492 mg, 0,98 mmol) dio el compuesto del título (295 mg, 82 %) como un sólido blanquecino. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ =371,6.

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

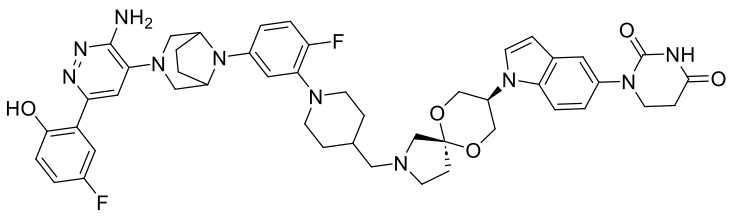


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 105b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 142c (22 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua

0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18 mg, 51,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (2H, q), 1,62 (1H, br s), 1,80 (2H, br d), 1,90 - 1,96 (2H, m), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,14 - 2,24 (2H, m), 2,26 - 2,47 (2H, m), 2,59 - 2,79 (6H, m), 2,80 - 3,00 (2H, m), 3,10 (2H, br d), 3,18 - 3,26 (2H, m), 3,34 - 3,44 (2H, m), 3,76 (2H, t), 4,01 (2H, br dd), 4,22 - 4,41 (4H, m), 4,60 (1H, br s), 6,03 (2H, s), 6,39 - 6,52 (3H, m), 6,81 (1H, td), 6,91 (1H, dd), 7,08 (1H, br d), 7,14 - 7,20 (1H, m), 7,44 - 7,52 (3H, m), 7,73 - 7,78 (2H, m), 10,24 (1H, s), 13,75 - 15,20 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 875,5.

Ejemplo 143

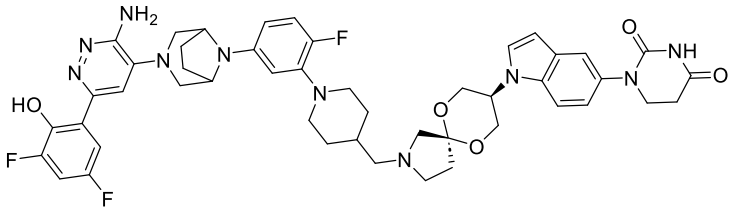
1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 103b (21 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 142c (22 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (21 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (2H, q), 1,60 (1H, br s), 1,79 (2H, br d), 1,87 - 1,99 (2H, m), 2,08 - 2,22 (4H, m), 2,24 - 2,43 (2H, m), 2,55 - 2,70 (4H, m), 2,70 - 2,76 (2H, m), 2,76 - 2,93 (2H, m), 3,10 (2H, br d), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,33 - 3,41 (2H, m), 3,76 (2H, t), 4,00 (2H, br dd), 4,24 - 4,38 (4H, m), 4,60 (1H, br s), 5,99 (2H, s), 6,38 - 6,52 (3H, m), 6,84 - 6,95 (2H, m), 7,03 - 7,10 (2H, m), 7,43 - 7,53 (3H, m), 7,76 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 10,24 (1H, s), 13,45 - 14,88 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 875,5.

Ejemplo 144

1-[1-[(5*s*,8*s*)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

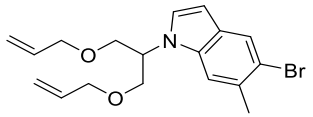


Preparado en un método análogo al Ejemplo 64 partiendo del Intermedio 104b (22 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 142c (22 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (26 mg, 72,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,18 - 1,33 (2H, m), 1,59 (1H, br s), 1,79 (2H, br d), 1,88 - 1,98 (2H, m), 2,07 - 2,19 (4H, m), 2,27 - 2,39 (2H, m), 2,59 - 2,68 (4H, m), 2,71 (2H, br t), 2,82 (2H, br s), 3,11 (2H, br d), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,33 - 3,41 (2H, m), 3,76 (2H, t), 4,00 (2H, br dd), 4,24 - 4,37 (4H, m), 4,59 (1H, br s), 6,10 (2H, s), 6,37 - 6,51 (3H, m), 6,91 (1H, dd), 7,08 (1H, br d), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,43 - 7,54 (3H, m), 7,73 - 7,79 (2H, m), 10,24 (1H, s), 14,14 - 15,30 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 893,5.

Ejemplo 145

Intermedio 145a:

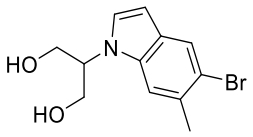
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-6-metil-indol



Preparado en un método análogo al Intermedio 113a usando 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (1,00 g, 4,67 mmol). La purificación mediante FSC (1.ª purificación: 0-10 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 30-100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (0,62 g, 36 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,42 (3H, s), 3,73 - 3,82 (4H, m), 3,90 (4H, d), 4,82 (1H, quin), 5,05 - 5,11 (2H, m), 5,11 - 5,18 (2H, m), 5,70 - 5,85 (2H, m), 6,39 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 364,2.

Intermedio 145b:

2-(5-bromo-6-metil-indol-1-il)propano-1,3-diol

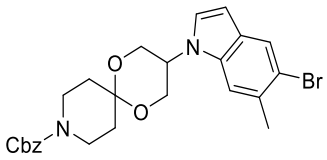


Preparado en un método análogo al Intermedio 64b usando el Intermedio 145a (613 mg, 1,68 mmol). La purificación mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución 0-80 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación:

50-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (398 mg, 83 %) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,43 (3H, s), 3,68 - 3,86 (4H, m), 4,42 (1H, quin), 4,85 (2H, br s), 6,36 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,73 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 284,0.

Intermedio 145c:

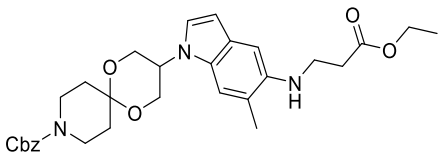
3-(5-bromo-6-metil-indol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 64d usando el Intermedio 145b (496 mg, 1,78 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-15 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (469 mg, 69 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,81 - 1,90 (2H, m), 1,94 - 1,99 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,34 - 3,55 (4H, m), 3,98 (2H, dd), 4,23 - 4,36 (2H, m), 4,50 - 4,61 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,42 (1H, d), 7,26 - 7,40 (5H, m), 7,52 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,77 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 499,0.

Intermedio 145d:

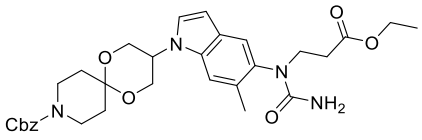
3-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 113d usando el Intermedio 145c (467 mg, 0,94 mmol). La purificación mediante FSC (1.ª purificación: gradiente de elución 0-100 % de EtOAc en hexanos; 2.ª purificación: 0-40 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (352 mg, 70 %) como una vía amarilla. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,18 (3H, t), 1,82 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 1,96 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,27 - 3,35 (2H, m), 3,44 (4H, br s), 3,97 (2H, br dd), 4,08 (2H, q), 4,23 (2H, br d), 4,31 - 4,39 (1H, m), 4,40 - 4,50 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,23 (1H, d), 6,66 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,28 - 7,40 (5H, m), 7,48 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 536,3.

Intermedio 145e:

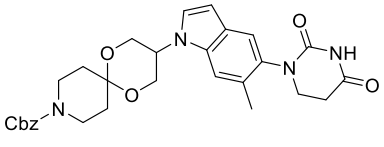
3-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-6-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 113e usando el Intermedio 145d (0,34 g, 0,64 mmol) para dar el compuesto del título como una espuma amarillenta que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se supuso rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 579,4.

Intermedio 145f:

3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-6-metil-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

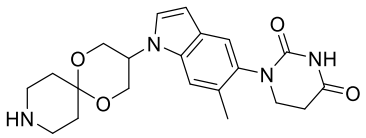


Preparado en un método análogo al Intermedio 113f usando el Intermedio 145e (0,37 g, 0,64 mmol) para dar el compuesto del título (0,27 g, 81 %) como un sólido naranja.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,83 - 1,90 (2H, m), 1,96 (2H, br s), 2,26 (3H, s), 2,64 - 2,79 (2H, m), 3,39 - 3,58 (5H, m), 3,69 - 3,80 (1H, m), 3,96 - 4,05 (2H, m), 4,30 (2H, br d), 4,53 - 4,60 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,43 (1H, d), 7,27 - 7,40 (6H, m), 7,43 (1H, s), 7,72 (1H, d), 10,24 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 533,3.

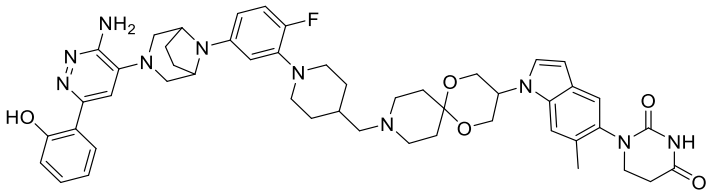
Intermedio 145g:

1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-6-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 129c partiendo del Intermedio 145f (262 mg, 0,49 mmol) para dar el compuesto del título (182 mg, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,80 (2H, br s), 1,84 - 1,93 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,69 - 2,76 (6H, m), 3,53 (1H, dt), 3,70 - 3,80 (1H, m), 3,91 - 4,02 (2H, m), 4,27 (2H, dd), 4,50 - 4,57 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,72 (1H, d), 10,24 (1H, br s), un protón unido a nitrógeno no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 399,3.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-6-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

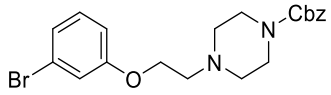


Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 145g (25 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 13d (26 mg, 0,05 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10-40 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (26,8 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,18 - 1,32 (2H, m), 1,61 (1H, br s), 1,72 - 1,81 (2H, m), 1,83 - 2,05 (6H, m), 2,08 - 2,15 (2H, m), 2,20 (2H, d), 2,26 (3H, s), 2,33 - 2,47 (4H, m), 2,63 (2H, t), 2,67 - 2,81 (2H, m), 3,09 (2H, d), 3,25 (2H, d), 3,34 (2H, br d), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,72 - 3,79 (1H, m), 3,91 - 4,02 (2H, m), 4,24 - 4,30 (2H, m), 4,33 (2H, br s), 4,48 - 4,60 (1H, m), 5,92 (2H, br s), 6,37 - 6,52 (3H, m), 6,82 - 6,88 (2H, m), 6,91 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,89 (1H, br d), 10,24 (1H, s), 14,12 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 885,5.

Ejemplo 146

Intermedio 146a:

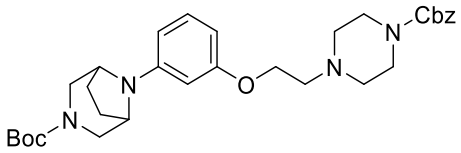
4-[2-(3-bromofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,900 g, 8,25 mmol) en DCM (5 ml) a una solución de 3-bromofenol (1,298 g, 7,5 mmol), 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,982 g, 7,50 mmol) y trifenilfosfina (2,361 g, 9,00 mmol) DCM (30 ml) a t.a. La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 horas. El solvente se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-20 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (2,74 g, 87 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,51 (4H, br s), 2,78 (2H, br t), 3,50 (4H, br s), 4,02 - 4,12 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,83 - 6,87 (1H, m), 7,05 - 7,11 (2H, m), 7,12 - 7,19 (1H, m), 7,29 - 7,41 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 419,2.

Intermedio 146b:

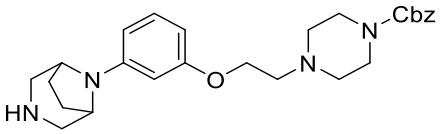
8-[3-[2-(4-benzilbenciloxicarbonilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de Intermedio 146a (1,677 g, 4 mmol), 3,8-diazabiciclo[3,2.1]octano-3-carboxilato terc-butilo (0,849 g, 4,00 mmol), RuPhosPdG3 (0,167 g, 0,20 mmol) y KO*t*Bu (0,673 g, 6,00 mmol) en tolueno (20 ml) se llenó con nitrógeno y se rellenó de nuevo con nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 105 °C durante 2 h y después se enfrió a t.a., se filtró a través de Celite®, y el filtrado se evaporó. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,670 g, 76 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,42 (9H, s), 1,80 (2H, br d), 1,95 - 2,00 (2H, m), 2,51 (4H, br s), 2,76 (2H, br t), 3,14 (1H, br d), 3,20 - 3,31 (1H, m), 3,47 - 3,53 (4H, m), 3,57 (1H, br d), 3,67 (1H, br d), 4,01 - 4,06 (2H, m), 4,10 - 4,19 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,24 - 6,30 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,40 (1H, br d), 7,11 (1H, t), 7,26 - 7,38 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 551,6.

Intermedio 146c:

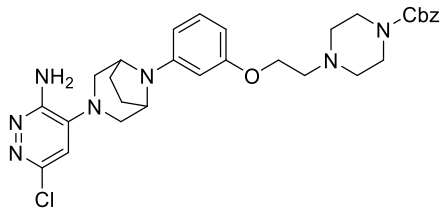
4-[2-[3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



El Intermedio 146b (1,48 g, 2,69 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (4 ml, 53,75 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre $CHCl_3$/IPA (3:1) (70 ml) y se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,320 g, 109 %) como una goma beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 - 1,95 (4H, m), 2,40 - 2,46 (4H, m), 2,50 - 2,57 (2H, m), 2,68 (2H, br t), 2,96 (2H, br d), 3,72 - 3,80 (2H, m), 3,96 - 4,08 (2H, m), 4,13 (2H, br s), 4,31 (2H, br s), 5,06 (2H, s), 6,22 (1H, br d), 6,28 - 6,34 (1H, m), 6,37 (1H, br d), 7,04 (1H, t), 7,27 - 7,41 (5H, m), (protón NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 451,4.

Intermedio 146d:

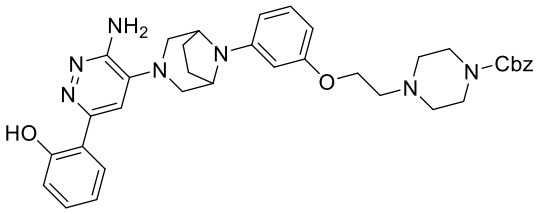
4-[2-[3-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 3c partiendo del Intermedio 146c (1,172 g, 2,6 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 5-30 % de disolvente MeOH en DCM y después 10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (1,090 g, 72,5 %) en forma de un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,01 - 2,05 (2H, m), 2,09 - 2,20 (2H, m), 2,31 - 2,74 (4H, m), 2,77 - 3,01 (2H, m), 3,04 - 3,12 (2H, m), 3,12 - 3,21 (2H, m), 3,34 - 3,77 (4H, m), 4,07 - 4,21 (2H, m), 4,31 (2H, br s), 4,61 - 4,77 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,28 - 6,35 (1H, m), 6,37 (1H, br s), 6,44 (1H, br d), 6,69 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,26 - 7,42 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 578,4.

Intermedio 146e:

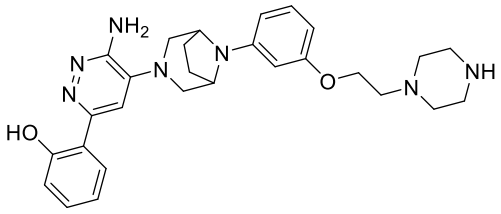
4-[2-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 146d (0,504 g, 0,87 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (0,294 g, 53,0 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,91 - 1,97 (2H, m), 2,13 (2H, br d), 2,41 - 2,45 (2H, m), 2,69 (2H, br t), 3,07 (2H, br d), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,26 - 3,29 (2H, m), 3,39 (4H, br s), 4,02 - 4,08 (2H, m), 4,39 (2H, br s), 5,06 (2H, s), 5,89 - 5,95 (2H, m), 6,25 (1H, br d), 6,40 - 6,46 (1H, m), 6,48 (1H, br d), 6,77 - 6,92 (2H, m), 7,07 (1H, t), 7,15 - 7,26 (1H, m), 7,29 - 7,37 (5H, m), 7,44 (1H, s), 7,89 (1H, d), 14,14 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 636,4.

Intermedio 146f:

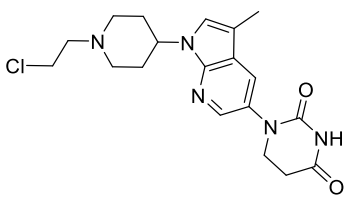
2-[6-amino-5-[8-[3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 123c partiendo del Intermedio 146e (309 mg, 0,49 mmol) dio el compuesto del título (261 mg, 107 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,12 - 2,19 (2H, m), 2,52 (4H, br s), 2,74 (2H, br t), 2,88 (4H, br t), 3,23 (4H, s), 4,06 (2H, br t), 4,36 (2H, br s), 4,82 (2H, br s), 6,27 - 6,37 (1H, m), 6,41 (1H, br s), 6,46 (1H, br d), 6,81 - 6,94 (1H, m), 6,94 - 6,98 (1H, m), 7,15 (1H, br t), 7,25 (2H, br t), 7,59 (1H, br d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 502,2.

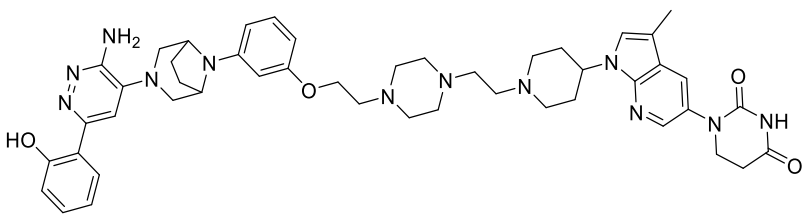
Intermedio 146g:

1-[1-[1-(2-cloroetil)-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



El Intermedio 125 g (327 mg, 1 mmol) y 2-cloroacetaldehído (50 % p. en agua) (314 mg, 2,00 mmol) en DCM (5 ml) se agitaron a t.a. durante 30 min. Se añadió triacetoxihidroborato sódico (424 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se repartió entre solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y DCM (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró. El residuo se trituró con y éter, se filtraron sólidos, se secaron para dar el compuesto del título (315 mg, 81 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 (2H, br d), 1,97 - 2,06 (2H, m), 2,23 - 2,32 (5H, m), 2,70 - 2,77 (4H, m), 3,04 (2H, br d), 3,71 (2H, br t), 3,79 (2H, t), 4,53 - 4,67 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 390,2.

1-[1-[1-[2-[4-[2-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenoxi]etil]piperazin-1-il]etil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

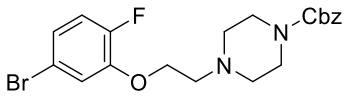


El Intermedio 146f (25 mg, 0,05 mmol), el Intermedio 146g (23 mg, 0,06 mmol), NaI (7,5 mg, 0,05 mmol) y $NaHCO_3$ (12,60 mg, 0,15 mmol) en DMF (500 µl) se calentaron a 75 °C durante la noche. La reacción se repartió entre solución de 10 % de LiCl y $CHCl_3$/IPA (3:1). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró y se concentró. La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 35-70 % de MeCN en agua 0,1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (15,00 mg, 35,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,78 - 1,86 (2H, m), 1,92 - 1,98 (2H, m), 1,98 - 2,08 (2H, m), 2,08 - 2,19 (4H, m), 2,21 - 2,26 (3H, m), 2,27 - 2,47 (10H, m), 2,51 - 2,61 (2H, m), 2,63 - 2,68 (2H, m), 2,72 - 2,78 (2H, m), 2,95 - 3,03 (2H, m), 3,03 - 3,10 (2H, m), 3,17 - 3,24 (2H, m), 3,76 - 3,83 (2H, m), 4,02 (2H, br t), 4,40 (2H, br s), 4,58 (1H, br t), 5,92 (2H, s), 6,25 (1H, br d), 6,40 - 6,51 (2H, m), 6,80 - 6,89 (2H, m), 7,07 (1H, t), 7,21 (1H, br t), 7,45 (2H, br d), 7,85 - 7,88 (1H, m), 7,90 (1H, br d), 8,16 (1H, d), 10,36 (1H, s), 13,79 - 14,63 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 855,7.

Ejemplo 147

Intermedio 147a:

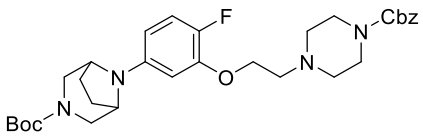
4-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 146a partiendo de 5-bromo-2-fluorofenol (1,432 g, 7,5 mmol) y 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,982 g, 7,50 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (2,87 g, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,52 (4H, br s), 2,81 (2H, br t), 3,50 (4H, br s), 4,09 - 4,15 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,01 - 7,07 (1H, m), 7,15 (1H, dd), 7,24 - 7,40 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 437,2.

Intermedio 147b:

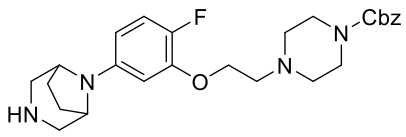
8-[3-[2-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 146b partiendo de una mezcla de Intermedio 147a (1,749 g, 4 mmol) y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,849 g, 4,00 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1,56 g, 68,6 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,42 (9H, s), 1,80 (2H, br d), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,53 (4H, br s), 2,67 - 2,93 (2H, m), 3,08 - 3,19 (1H, m), 3,24 (1H, br d), 3,41 - 3,56 (4H, m), 3,57 - 3,65 (1H, m), 3,69 (1H, br d), 4,06 - 4,18 (4H, m), 5,11 (2H, s), 6,29 (1H, br d), 6,42 (1H, br d), 6,93 (1H, dd), 7,25 - 7,40 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 569,5.

Intermedio 147c:

4-[2-[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo

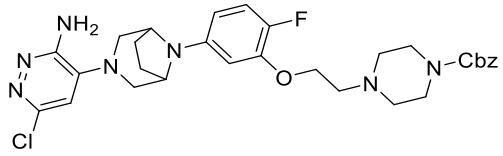


Preparado de manera análoga al Intermedio 146c partiendo del Intermedio 147b (1,46 g, 2,57 mmol) dio el compuesto del título (1,26 g, 105 %) como una goma beige,

quedó algo de disolvente residual. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,79 - 1,92 (4H, m), 2,38 - 2,43 (2H, m), 2,43 - 2,47 (4H, m), 2,71 (2H, t), 2,93 (2H, br d), 3,72 - 3,81 (2H, m), 4,02 - 4,07 (2H, m), 4,10 (2H, t), 4,31 (2H, br s), 5,06 (2H, s), 6,23 - 6,29 (1H, m), 6,52 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 7,29 - 7,38 (5H, m), (pico NH no observado); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 469,4.

Intermedio 147d:

4-[2-[5-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo

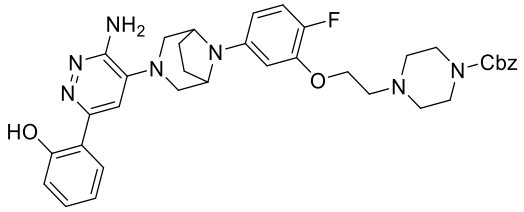


Preparado de manera análoga al Intermedio 3c partiendo del Intermedio 147c (1,218 g, 2,6 mmol). La purificación en FSC (gradiente de elución: 5-30 % de disolvente B en DCM, Disolvente B: 10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (1,1 g, 71 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 2,01 - 2,07 (2H, m), 2,09 - 2,17 (2H, m), 2,43 - 2,75 (4H, m), 2,78 - 2,97 (2H, m), 3,04 - 3,14 (2H, m), 3,18 (2H, br d), 3,55

(4H, br s), 4,11 - 4,21 (2H, m), 4,21 - 4,27 (2H, m), 4,62 - 4,77 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,33 (1H, br d), 6,47 (1H, br d), 6,70 (1H, s), 6,92 - 6,98 (1H, m), 7,26 - 7,39 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 596,4.

Intermedio 147e:

4-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo

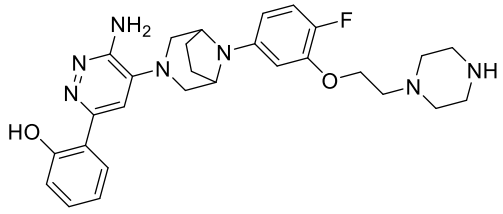


Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 147d (0,494 g, 0,83 mmol. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20-60 % de disolvente B en DCM, disolvente B: 10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH) dio el compuesto del título (0,304 g, 56,1 %) como un sólido beige. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,87 - 1,96 (2H, m), 2,13 (2H, br d), 2,42 - 2,47 (2H, m), 2,73 (2H, br t), 3,09 (2H, br d), 3,19 - 3,25 (2H, m), 3,26 - 3,30 (2H, m), 3,39 (4H, br s), 4,15 (2H, br t), 4,38 (2H, br s), 5,06 (2H, s), 5,89 - 5,96 (2H, m), 6,39 (1H, br d), 6,65 (1H, br d), 6,82

- 6,88 (2H, m), 6,96 - 7,02 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,28 - 7,37 (5H, m), 7,45 (1H, s), 7,88 (1H, br d), 14,13 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 654,4.

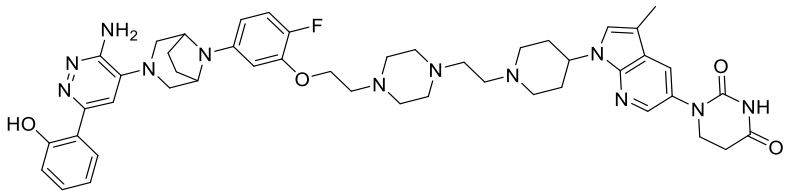
Intermedio 147f:

2-[6-amino-5-[8-[4-fluoro-3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 123c partiendo del Intermedio 147e (305 mg, 0,47 mmol) dio el compuesto del título (255 mg, 105 %) como un sólido beige, quedando algo de disolvente residual. ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 2.03 - 2,09 (2H, m), 2,59 (5H, br s), 2,80 (2H, t), 2,93 (4H, br t), 3,18 - 3,28 (5H, m), 4,14 (2H, t), 4,29 (2H, br s), 4,80 (2H, s), 6,36 (1H, br d), 6,50 (1H, br d), 6,86 - 6,91 (1H, m), 6,94 - 6,99 (2H, m), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,60 (1H, br d), (protones OH y NH no observados); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 520,2.

1-[1-[1-[2-[4-[2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazin-1-il]etil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



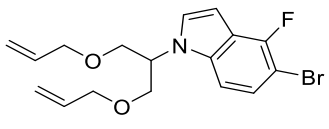
Preparado de manera análoga al Ejemplo 146 partiendo del Intermedio 147f (26 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 146g (24 mg, 0,06 mmol) La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 35-70 % de MeCN en agua con 0,1 % de NH_4OH), dio el compuesto del título (19,00 mg, 43,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,76 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 1,98 (2H, m), 1,98 - 2,06 (2H, m), 2,09 - 2,17 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 - 2,46 (9H, m), 2,46 - 2,47 (1H, m), 2,51 - 2,62 (2H, m), 2,66 - 2,72 (2H, m), 2,73 - 2,78 (2H, m), 2,95 - 3,02 (2H, m), 3,05 - 3,12 (2H, m), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,79 (2H, t), 4,13 (2H, br t), 4,38 (2H, br s), 4,58 (1H, br t), 5,93 (2H, s), 6,39 (1H, br d), 6,66 (1H, br d), 6,81 - 6,90 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,19 - 7,19 (1H, m), 7,45

(2H, d), 7,83 - 7,91 (2H, m), 8,13 - 8,18 (1H, m), 10,36 (1H, s), 13,74 - 14,48 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 873,6.

Ejemplo 148

Intermedio 148a:

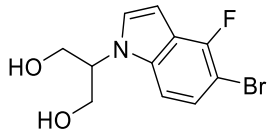
1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-5-bromo-4-fluoro-indol



Preparado en un método análogo al Intermedio 113a usando 5-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (1,00 g, 4,67 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1.ª purificación: 0-100 % DCM en hexanos; 2.ª purificación: 30-100 % de DCM en hexanos) dio el compuesto del título (1,01 g, 59 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3,74 - 3,85 (4H, m), 3,85 - 3,95 (4H, m), 4,84 - 4,95 (1H, m), 5,05 - 5,09 (2H, m), 5,10 - 5,17 (2H, m), 5,70 - 5,83 (2H, m), 6,56 (1H, d), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,58 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 368,0.

Intermedio 148b:

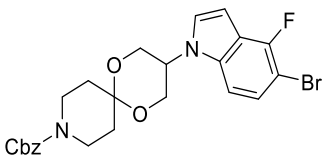
2-(5-bromo-4-fluoro-indol-1-il)propano-1,3-diol



Preparado en un método análogo al Intermedio 64b usando el Intermedio 148a (1,01 g, 2,73 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 1.ª purificación: 0-80 % de acetona en hexanos; 2.ª purificación: 50-100 % de EtOAc en hexanos) y la trituración con DCM-hexanos (1:1) dieron el compuesto del título (0,51 g, 64 %) como un sólido rojizo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3,69 - 3,88 (4H, m), 4,47 (1H, quin), 4,89 (2H, t), 6,53 (1H, d), 7,23 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,36 (1H, m), 7,54 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 288,0.

Intermedio 148c:

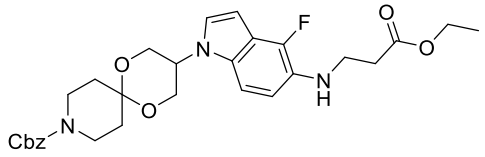
3-(5-bromo-4-fluoro-indol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 64d usando el Intermedio 148b (501 mg, 1,74 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-15 % de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (797 mg, 91 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,98 - 2,05 (2H, m), 3,35 - 3,57 (4H, m), 3,98 (2H, dd), 4,34 (2H, br d), 4,58 - 4,66 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,59 (1H, d), 7,19 - 7,48 (7H, m), 7,85 (1H, d); (masa no observada).

Intermedio 148d:

3-[5-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

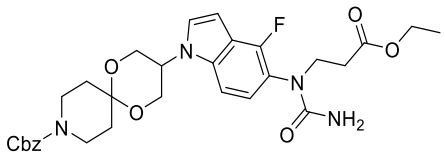


Se cargó un vial de 40 ml con Intermedio 148c (0,79 g, 1,57 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (0,36 g, 2,35 mmol), *t*BuBrettPhos Pd G3 (0,13 g, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (1,84 g, 5,65 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (9,4 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 100 °C

durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-40 % de acetona en hexanos) dio el compuesto del título (0,53 g, 63 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,17 (3H, t), 1,76 - 1,89 (2H, m), 1,91 - 2,01 (2H, m), 2,56 (2H, t), 3,35 (2H, q), 3,39 - 3,53 (4H, m), 3,97 (2H, br dd), 4,05 (2H, q), 4,29 (2H, br d), 4,41 - 4,53 (1H, m), 4,69 (1H, br t), 5,08 (2H, s), 6,34 (1H, d), 6,75 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,28 - 7,45 (5H, m), 7,64 (1H, d); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 540,3.

Intermedio 148e:

3-[5-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]-4-fluoro-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo

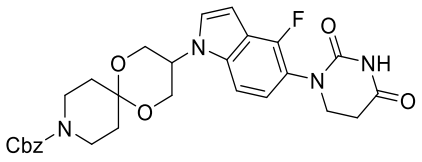


Preparado en un método análogo al Intermedio 113e usando el Intermedio 148d (0,52 g, 0,97 mmol) para dar el compuesto del título como una espuma amarillenta que se usó

para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se supuso rendimiento cuantitativo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 583,3.

Intermedio 148f:

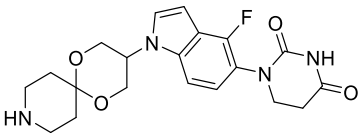
3-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-4-fluoro-indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 113f usando el Intermedio 148e (0,57 g, 0,97 mmol) para dar el compuesto del título (0,42 g, 81 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,79 - 1,91 (2H, m), 1,92 - 2,04 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,35 - 3,56 (4H, m), 3,70 (2H, t), 4,00 (2H, br dd), 4,34 (2H, br d), 4,56 - 4,68 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,59 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,25 - 7,46 (6H, m), 7,84 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 537,2.

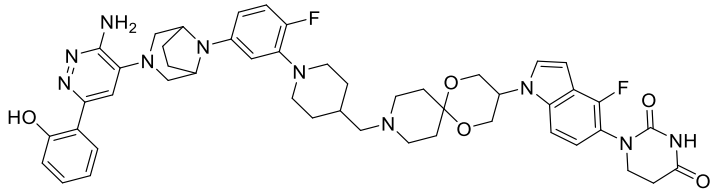
Intermedio 148g:

1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 129c partiendo del Intermedio 148f (420 mg, 0,78 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,68 - 1,82 (2H, m), 1,84 - 1,96 (2H, m), 2,67 - 2,76 (6H, m), 3,70 (2H, t), 3,96 (2H, br dd), 4,32 (2H, br dd), 4,54 - 4,64 (1H, m), 6,58 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,85 (1H, d), 10,13 - 10,66 (1H, m), un protón unido a nitrógeno no observado; *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 403,3.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



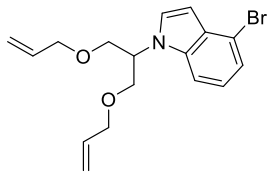
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 148g (20 mg, 0,05 mmol) e Intermedio 13d

(21 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 10-40 % de MeCN en agua 0,1 % de HCOOH) dio el compuesto del título (24,1 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,16 - 1,32 (2H, m), 1,55 - 1,66 (1H, m), 1,71 - 2,06 (8H, m), 2,12 (2H, br d), 2,16 - 2,23 (2H, m), 2,33 - 2,48 (4H, m), 2,63 (2H, br t), 2,73 (2H, br t), 3,09 (2H, br d), 3,25 (2H, br d), 3,34 (2H, br d), 3,70 (2H, t), 3,97 (2H, br dd), 4,27 - 4,39 (4H, m), 4,59 (1H, br s), 5,92 (2H, s), 6,37 - 6,44 (1H, m), 6,44 - 6,50 (1H, m), 6,59 (1H, d), 6,81 - 6,95 (3H, m), 7,12 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,89 (1H, br d), 10,38 (1H, s), 12,79 - 15,29 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 889,5.

Ejemplo 149

Intermedio 149a:

1-[2-aliloxi-1-(alliloximetil)etil]-4-bromo-indol

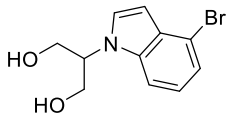


Preparado en un método análogo al Intermedio 113a usando 4-bromo-1*H*-indol (1,960 g, 10 mmol). La purificación

mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 15 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,520 g, 43,4 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 3,85 (4H, d), 3,96 (4H, dd), 4,70 (1H, quin), 5,12 - 5,23 (4H, m), 5,79 - 5,89 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,06 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,44 (1H, d); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 350,2.

Intermedio 149b:

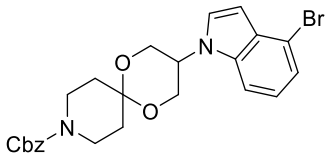
2-(4-bromoindol-1-il)propan-1,3-diol



Preparado en un método análogo al Intermedio 64b usando el Intermedio 149a (1,22 g, 3,48 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 20-40 % Disolvente B en hexano, disolvente B: 10 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (0,798 g, 85 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,72 - 1,90 (2H, m), 4,03 - 4,10 (4H, m), 4,59 (1H, quin), 6,60 (1H, d), 7,08 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,41 - 7,46 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 270,1.

Intermedio 149c:

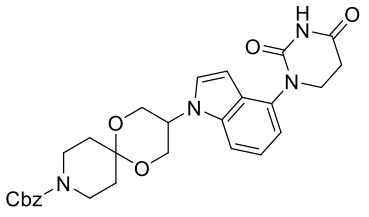
3-(4-bromoindol-1-il)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 64d usando el Intermedio 149b (800 mg, 2,96 mmol) y el Intermedio 64c (910 mg, 3,26 mmol). El residuo se trituró con éter, se filtraron sólidos y se secaron para dar el compuesto del título (1,2 g, 84 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,83 (2H, br s), 1,99 (2H, br s), 3,45 (4H, br s), 4,00 (2H, br dd), 4,34 (2H, br d), 4,61 (1H, br s), 5,05 - 5,10 (2H, m), 6,45 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,30 - 7,38 (5H, m), 7,54 (1H, d), 7,86 - 7,91 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 485,1.

Intermedio 149d:

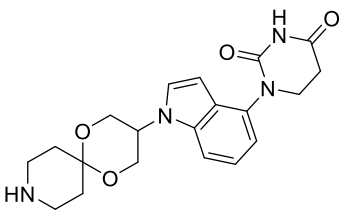
3-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)indol-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de bencilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 4b usando el Intermedio 149c (1,1 g, 2,27 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0,812 g, 69,1 %) como un beige claro. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 (2H, br s), 1,98 (2H, br s), 2,75 (2H, t), 3,45 (4H, br s), 3,74 - 3,79 (1H, m), 3,78 (1H, s), 4,02 (2H, br dd), 4,33 (2H, br d), 4,61 (1H, br d), 5,08 (2H, s), 6,44 (1H, d), 6,95 - 7,00 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,34 - 7,39 (5H, m), 7,46 (1H, d), 7,77 (1H, d), 10,31 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 519,3.

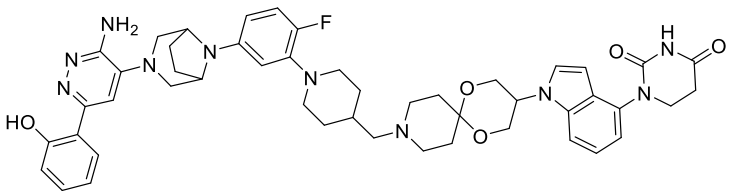
Intermedio 149e:

1-[1-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il)indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al Intermedio 129c partiendo del Intermedio 149d (810 mg, 1,56 mmol) dio el compuesto del título (630 mg, 105 %) como un sólido amarillo. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 385,3.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



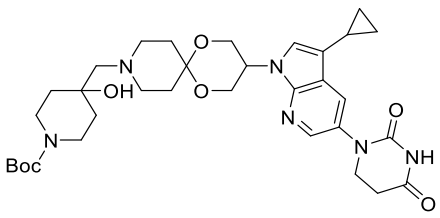
Preparado de manera análoga al Ejemplo 64 usando el Intermedio 149e (55 mg, 0,06 mmol) e Intermedio 13d (30 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (24,0 mg, 45,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 1,26 (2H, q), 1,65 (1H, br s), 1,78 (2H, br d), 1,92 (4H, br s), 2,01 - 2,10 (2H, m), 2,10 - 2,18 (2H, m), 2,27 - 2,42 (2H, m), 2,51 - 2,59 (4H, m), 2,61 - 2,69 (2H, m), 2,76 (2H, br t), 3,09 (2H, br d), 3,18 - 3,25 (2H, m), 3,35 - 3,45 (2H, m), 3,77 (2H, br t), 4,00 (2H, br d), 4,26 - 4,39 (4H, m), 4,59 (1H, br

s), 5,92 (2H, br s), 6,38 - 6,51 (3H, m), 6,81 - 6,96 (3H, m), 6,96 - 7,00 (1H, m), 7,12 - 7,25 (2H, m), 7,41 - 7,48 (2H, m), 7,75 - 7,82 (1H, m), 7,89 (1H, br d), 10,32 (1H, s), 12,43 - 15,19 (1H, m); *m/z* (ES^+ $[M+H]^+$ = 871,6.

Ejemplo 150

Intermedio 150a:

4-[[3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

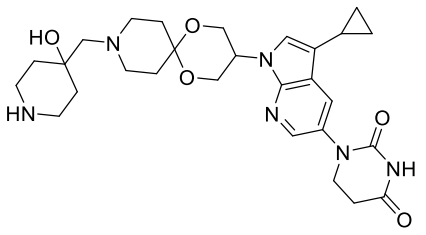


Preparado en un método análogo al Intermedio 141a partiendo del Intermedio 87e (740 mg, 1,74 mmol) y 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (742 mg, 3,48 mmol) dio el compuesto del título (950 mg, 86 %) como un sólido beige. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,62 (2H, q), 0,79 - 0,91 (2H, m), 1,26 - 1,39 (9H, m), 1,39 - 1,44 (4H, m), 1,82 - 2,01 (5H, m), 2,25 (2H, s), 2,52 - 2,63

(4H, m), 2,75 (2H, t), 2,95 - 3,15 (2H, m), 3,60 (2H, br d), 3,81 (2H, t), 4,01 (2H, br dd), 4,11 - 4,17 (1H, m), 4,21 (2H, br dd), 4,80 (1H, br s), 7,62 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,36 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 639,5.

Intermedio 150b:

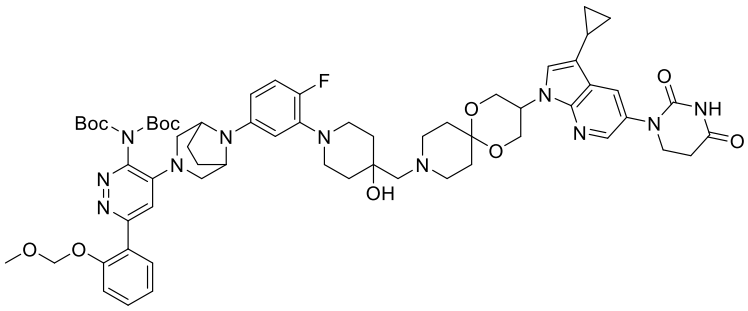
1-[3-ciclopropil-1-[9-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado en un método análogo al Intermedio 141b partiendo del Intermedio 150a (0,95 g, 1,49 mmol) dio el compuesto del título (0,751 g, 94 %) como un sólido beige. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 0,62 (2H, br d), 0,87 (2H, br d), 1,33 - 1,40 (2H, m), 1,40 - 1,48 (2H, m), 1,92 (5H, br d), 2,23 (2H, s), 2,51 - 2,60 (4H, m), 2,63 (2H, br d), 2,71 - 2,81 (4H, m), 3,76 - 3,86 (2H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 3,99 - 4,05 (2H, m), 4,21 (2H, br dd), 4,80 (1H, br s), 7,62 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,18 - 10,53 (1H, m), (un protón NH no observado); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 539,4.

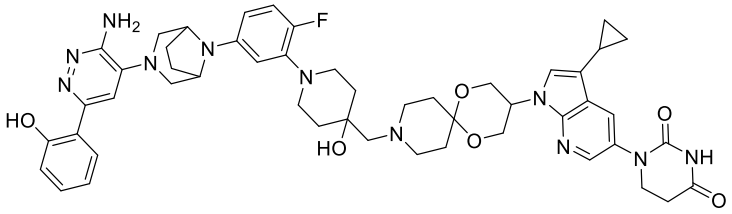
Intermedio 150c:

N-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-[8-[3-[4-[[3-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-4-hidroxi-1-piperidil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-[2-(metoximetoxi)fenil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Preparado en un método análogo al Intermedio 141c partiendo del Intermedio 150b (194 mg, 0,36 mmol) La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 10-50 % de hexano en el disolvente B. Disolvente B = 10 % de MeOH en EtOAc) seguido de RPC (gradiente de elución: 20-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (29 mg, 8,25 %) como un sólido blanco. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 1172,6.

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



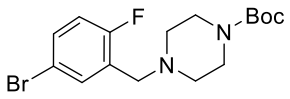
Preparado en un método análogo al Ejemplo 141 partiendo del Intermedio 150c (30 mg, 0,03 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 20-50 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (11,0 mg, 46,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 0,63 (2H, br d), 0,82 - 0,93 (2H, m), 1,55 (2H, br d), 1,63 - 1,75 (2H, m), 1,87 - 2,03 (7H, m), 2,12 (2H, br d), 2,32 (2H, s), 2,53 - 2,55 (1H, m), 2,55 - 2,68 (4H, m), 2,75 (2H, br t), 2,97 - 3,04 (2H, m), 3,04 - 3,14 (4H, m), 3,21 - 3,30 (2H, m), 3,81 (2H, br t), 4,02 (2H, br dd), 4,22 (2H, br d), 4,34 (2H, br s), 4,72 - 4,88 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,36 - 6,45 (1H, m), 6,49 (1H, br d), 6,81 - 6,94 (3H, m), 7,21 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,85 - 7,94 (1H, m), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,15 - 8,21 (1H, m),

10,37 (1H, s), 13,63 - 15,01 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 928,6.

Ejemplo 151

Intermedio 151a:

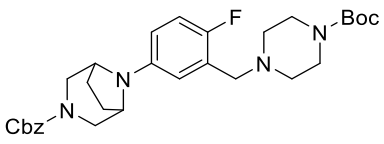
4-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,566 g, 7,39 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1 g, 4,93 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,917 g, 4,93 mmol) en DCM (15 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FSC (gradiente de elución: 0–50 % de EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,350 g, 73,4 %) como un aceite. ^1H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 2,34 (4H, br t), 3,31 (4H, br s), 3,54 (2H, s), 7,19 (1H, t), 7,46 - 7,55 (1H, m), 7,57 - 7,64 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 373,1, 375,1.

Intermedio 151b:

8-[3-[(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-4-fluoro-fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

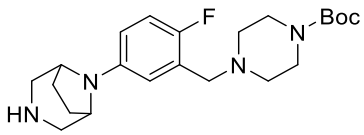


Un vial de 40 ml cargado con 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo (0,924 g, 3,75 mmol), Intermedio 151a (1,4 g, 3,75 mmol), $[Pd(alilCl]_2$ (0,014 g, 0,04 mmol), XPhos (0,072 g, 0,15 mmol) y Cs_2CO_3 (3,06 g, 9,38 mmol) y dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min. y se calentó a 90 °C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró. La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,420 g, 70,3 %) como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,38 (9H, s), 1,66 (2H, br d), 1,82 - 1,99 (2H, m), 2,33 (4H, br s), 3,06 - 3,27 (2H, m), 3,31 (4H, br d), 3,47 (2H, s), 3,61 (2H, br d), 4,23

(2H, br d), 5,08 (2H, br d), 6,74 - 6,90 (2H, m), 6,95 - 7,08 (1H, m), 7,30 - 7,45 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 539,6.

Intermedio 151c:

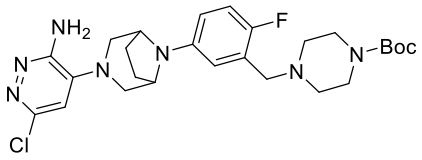
4-[[5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluoro-fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió Pd/C (0,277 g, 0,26 mmol) a una solución del Intermedio 151b (1,4 g, 2,60 mmol) en MeOH (20 ml). La reacción se roció con H_2 (g) mientras se agitaba a t.a. bajo H_2 durante la noche. La reacción se filtró a través de un tapón de celite® eluyendo con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,950 g, 90 %) como un aceite. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 405,3.

Intermedio 151d:

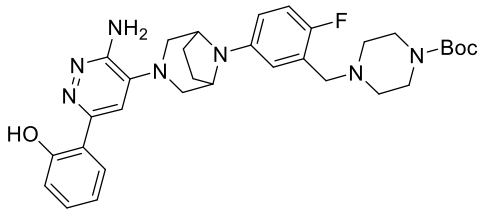
4-[[5-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 3c partiendo del Intermedio 151c (920 mg, 2,27 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0–100 % de EtOAc en hexano, seguido de 0–30 % de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (1050 mg, 87 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,38 (9H, s), 1,85 - 1,95 (2H, m), 2,09 (2H, br d), 2,34 (4H, br s), 2,95 (2H, br d), 3,13 - 3,23 (2H, m), 3,26 - 3,31 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,31 (2H, br s), 5,81 (2H, s), 6,77 - 6,89 (3H, m), 7,00 (1H, t); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 532,4.

Intermedio 151e:

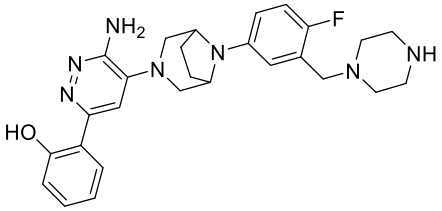
4-[[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 151d (500 mg, 0,94 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (470 mg, 85 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,37 (9H, s), 1,93 - 1,98 (2H, m), 2,15 (2H, br d), 2,35 (4H, br s), 3,09 (2H, br d), 3,23 - 3,31 (6H, m), 3,49 (2H, s), 4,36 (2H, br s), 5,95 (2H, br s), 6,83 - 6,91 (4H, m), 7,01 (1H, t), 7,23 (1H, br t), 7,46 (1H, s), 7,89 (1H, br d), 14,14 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) [M+H]$^+$ = 590,5.

Intermedio 151f:

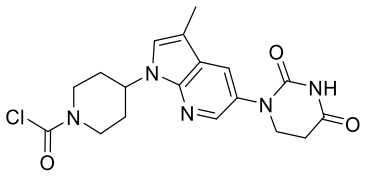
2-[6-amino-5-[8-[4-fluoro-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Se añadió TFA (0,901 ml, 11,70 mmol) a una solución agitada del Intermedio 151e (460 mg, 0,78 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con DCM-IPA (2:1, 2 x 50 ml). Se separaron las fases. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (320 mg, 84 %) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 490,3.

Intermedio 151g:

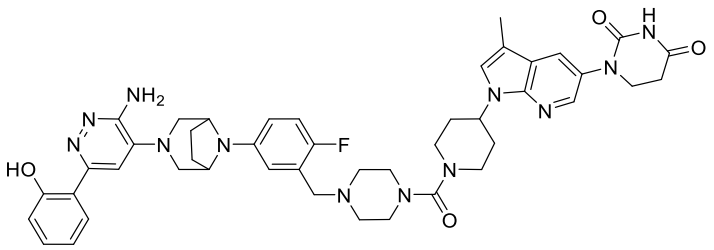
Cloruro de 4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]piperidina-1-carbonilo



Se disolvió trifosgeno (181 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml), la solución resultante se enfrió a -78 °C y después se añadió DIPEA (0,533 ml, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió el Intermedio 125 g (200 mg, 0,61 mmol) se añadieron en tres porciones a lo largo de 15 min. Una vez completada la adición de amina,

la mezcla se calentó a t.a. y se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NH_4Cl ac. sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (205 mg, 86 %) como un sólido amarillo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ =390,2

1-[1-[1-[4-[[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazina-1-carbonil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



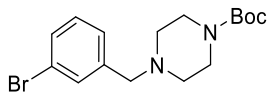
Se añadió el intermedio 151 g (23,89 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,0 ml) a una solución agitada del Intermedio 151f (30 mg, 0,06 mmol) y DIPEA (0,032 ml, 0,18 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (20,0 mg, 38,7 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-*d6*):

δ 1,82 - 2,06 (6H, m), 2,15 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,42 (4H, br s), 2,77 (2H, br t), 2,95 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,21 - 3,45 (6H, m), 3,51 (2H, br s), 3,72 (2H, br d), 3,81 (2H, br t), 4,37 (2H, br s), 4,80 (1H, br t), 5,95 (2H, br s), 6,81 - 6,96 (4H, m), 7,02 (1H, br t), 7,23 (1H, br t), 7,47 (2H, br d), 7,89 (2H, br d), 8,18 (1H, s), 10,38 (1H, s), 13,79 - 14,47 (1H, br s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 843,4.

Ejemplo 152

Intermedio 152a:

4-[(3-bromofenil)metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

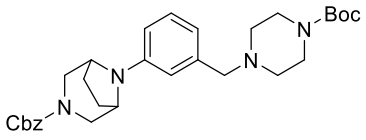


Preparado de manera análoga al Intermedio 151a partiendo de 3-bromobenzaldehído (1 g, 5,40 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-50 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,270 g, 66,1 %) como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 2,31 (4H, br t), 3,29 - 3,36 (4H, m), 3,48 (2H, s), 7,26

- 7,37 (2H, m), 7,46 (1H, br d), 7,49 - 7,54 (1H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 355,1, 357,1.

Intermedio 152b:

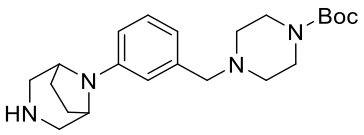
8-[3-[(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 151b partiendo del Intermedio 152a (1,2 g, 3,38 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-80 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,280 g, 72,8 %) como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 1,67 (2H, br d), 1,85 - 1,95 (2H, m), 2,30 (4H, br s), 3,06 - 3,25 (2H, m), 3,32 (4H, s), 3,40 (2H, s), 3,61 (2H, br d), 4,28 (2H, br d), 5,08 (2H, br d), 6,63 (1H, br d), 6,73 - 6,83 (2H, m), 7,08 - 7,18 (1H, m), 7,29 - 7,41 (5H, m); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 521,7.

Intermedio 152c:

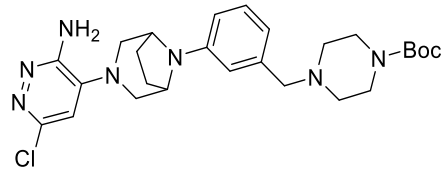
4-[[3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado de manera análoga al Intermedio 151c partiendo del Intermedio 152 b (1,2 g, 2,30 mmol) dio el compuesto del título (0,820 g, 92 %) como un aceite. El producto crudo se usó en la siguiente etapa. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 387,3.

Intermedio 152d:

4-[[3-[3-(3-amino-6-cloro-piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

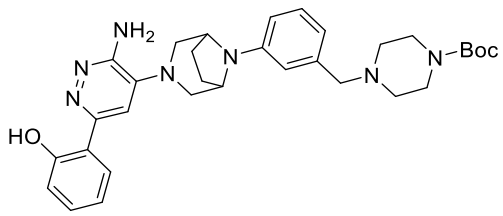


Preparado de manera análoga al Intermedio 3c partiendo del Intermedio 152c (800 mg, 2,07 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0-100 % de EtOAc en hexano, después 0-30 % de MeOH en EtOAc) dio

el compuesto del título (702 mg, 66,0 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,39 (9H, s), 1,86 - 1,95 (2H, m), 2,10 (2H, br d), 2,30 (4H, br s), 2,95 (2H, br d), 3,19 (2H, br d), 3,27 - 3,31 (4H, m), 3,41 (2H, s), 4,36 (2H, br s), 5,76 - 5,88 (2H, m), 6,63 (1H, br d), 6,75 - 6,82 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,10 - 7,20 (1H, m); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 514,3.

Intermedio 152e:

4-[[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

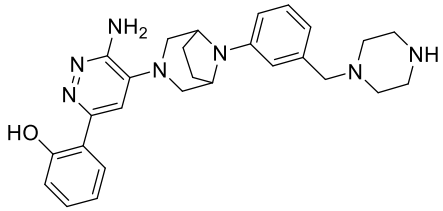


Preparado de manera análoga al Intermedio 2 h partiendo del Intermedio 152d (400 mg, 0,78 mmol). La purificación mediante FSC (gradiente de elución: 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (300 mg, 67,4 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,38 (9H, s), 1,90 - 2,03 (2H, m), 2,15 (2H, br d), 2,31 (4H, br s), 3,09 (2H, br d), 3,26 - 3,31 (6H, m), 3,42 (2H, s),

4,41 (2H, br s), 5,95 (2H, s), 6,63 (1H, br d), 6,79 - 6,90 (4H, m), 7,16 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,90 (1H, br d), 14,15 (1H, s); *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 572,4.

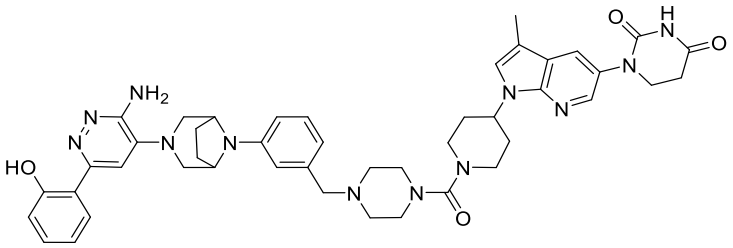
Intermedio 152f:

2-[6-amino-5-[8-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]piridazin-3-il]fenol



Preparado de manera análoga al Intermedio 151f partiendo del Intermedio 152e (300 mg, 0,52 mmol) dio el compuesto del título (220 mg, 89 %) como un sólido naranja claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 472,4.

1-[1-[1-[4-[[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazina-1-carbonil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

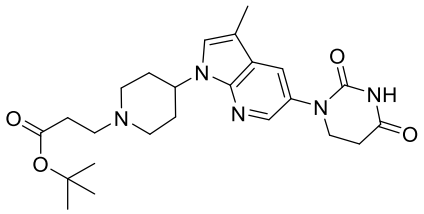


Preparado de manera análoga al Ejemplo 151 partiendo del Intermedio 152f (30 mg, 0,06 mmol) y el Intermedio 151 g (24,80 mg, 0,06 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (18,00 mg, 34,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,83 - 2,03 (6H, m), 2,16 (2H, br d), 2,24 (3H, s), 2,39 (4H, br s), 2,76 (2H, br t), 2,95 (2H, br t), 3,10 (2H, br d), 3,20 (4H, br s), 3,28 (2H, br d), 3,44 (2H, br s), 3,73 (2H, br d), 3,81 (2H, br t), 4,41 (2H, br s), 4,80 (1H, br t), 5,95 (2H, br s), 6,65 (1H, br d), 6,78 - 6,92 (4H, m), 7,14 - 7,27 (2H, m), 7,46 (2H, br d), 7,85 - 7,92 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,39 (1H, s), 13,66 - 14,68 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 825,4.

Ejemplo 153

Intermedio 153a:

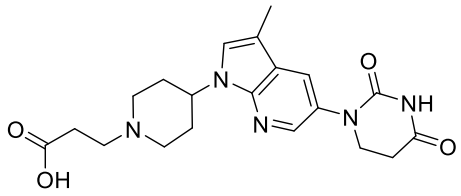
3-[4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-piperidil]propanoato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-bromopropanoato de *terc*-butilo (153 mg, 0,73 mmol), Intermedio 125 g (200 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (0,427 ml, 2,44 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante FSC (0-60 % de EtOAc en MeOH). Las fracciones puras se concentraron para dar el compuesto del título (165 mg, 59,3 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,43 (9H, s), 1,83 - 1,91 (2H, m), 2,00 (2H, br s), 2,12 - 2,20 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,37 - 2,44 (2H, m), 2,58 - 2,66 (2H, m), 2,75 (3H, br d), 2,99 (1H, br d), 3,81 (2H, t), 4,56 - 4,69 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,17 (1H, d), 10,38 (1H, s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 456,4.

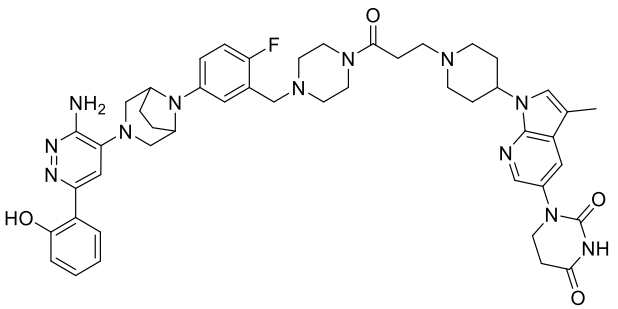
Intermedio 153b:

Ácido 3-[4-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il]-1-piperidil]propanoico



Se añadió TFA (0,761 ml, 9,88 mmol) solución agitada del Intermedio 153a (150 mg, 0,33 mmol) en DCM (4 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 97 %) como un sólido naranja claro. *m/z* (ES^+) $[M+H]^+$ = 400,3.

1-[1-[1-[3-[4-[[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]metil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

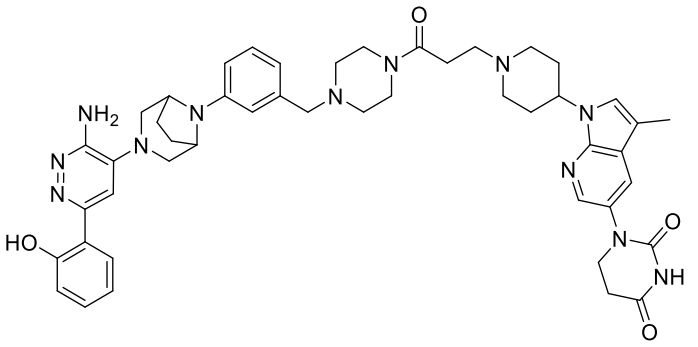


Se añadió HATU (15,53 mg, 0,04 mmol) a una solución agitada del Intermedio 151f (20 mg, 0,04 mmol),

Intermedio 153b (25,6 mg, 0,04 mmol), y DIPEA (0,029 ml, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (14,00 mg, 39,3 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,84 (2H, br d), 1,90 - 2,06 (4H, m), 2,10 - 2,18 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,33 - 2,44 (4H, m), 2,46 - 2,50 (2H, m), 2,55 - 2,63 (2H, m), 2,76 (2H, t), 2,99 (2H, br d), 3,09 (2H, br d), 3,27 (2H, br d), 3,33 - 3,50 (6H, m), 3,81 (2H, t), 4,35 (2H, br s), 4,59 (1H, br t), 5,95 (2H, s), 6,79 - 6,93 (4H, m), 7,01 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,46 (2H, s), 7,86 - 7,93 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,38 (1H, s), 13,86 - 14,54 (1H, br s); *m/z* (ES^{+}) $[M+H]^{+}$ = 871,7.

Ejemplo 154

1-[1-[1-[3-[4-[[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]metil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-4-piperidil]-3-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Preparado de manera análoga al EJEMPLO 153 partiendo del Intermedio 152f (20 mg, 0,04 mmol) y el Intermedio 153b (26,5 mg, 0,04 mmol). La purificación mediante RPC (gradiente de elución: 0-60 % de MeCN en agua 0,1 % de FA) dio el compuesto del título (15,0 mg, 41,5 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ 1,85 (2H, br d), 1,93 - 2,06 (4H, m), 2,10 - 2,19 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,29 - 2,41 (4H, m), 2,57 - 2,64 (2H, m), 2,76 (2H, t), 3,00 (2H, br d), 3,09 (2H, br d), 3,28 (2H, br d), 3,34 (2H, br s), 3,46 (6H, br d), 3,81 (2H, t), 4,41 (2H, br s), 4,60 (1H, br t), 5,95 (2H, s), 6,65 (1H, br d), 6,76 - 6,91 (4H, m), 7,16 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,46 (2H, br d), 7,86 - 7,94 (2H, m), 8,18 (1H, d), 10,33 - 10,48 (1H, m), 14,01 - 14,32 (1H, br s); *m/z* (ES$^+$) $[M+H]^+$ = 853,7.

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 compuesto. Se sembraron 5000 células Hela en cada pocillo en una placa de 384 pocillos en 30 µl RPMI +10 % de FBS. Las células se incubaron con concentraciones crecientes de compuestos (respuesta a dosis de 10 puntos de 1 nM a 31,7 µM, 0,3 % de DMSO final) durante 24 h antes de ser fijadas para su análisis. Las células se incubaron con paraformaldehído (concentración final del 2 %) durante 20 minutos a t.a. A continuación, la placa se aspiró usando una lavadora de placas Biotek antes de que se añadieran 30 µl de MeOH enfriado con hielo 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 en bloque (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 #11966, 1:1000; SMARCA4, señalización celular #52251, 1:1000; PBRM1, Bethyl A700-019, 1:200 diluido en solución bloqueante) se añadió a cada pocillo y la placa se dejó a t.a. para incubación durante 2h. Después, la placa se lavó y se aspiró, y 20 µl de dilución secundaria de anticuerpo (cabra-anti-conejo, Invitrogen #A-11034; cabra-anti-ratón, Invitrogen #A-11032; Hoechst 33342; 1: 1000 en solución en bloque) se añadió y la placa se incubó a t.a. en la oscuridad durante 1h. 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 $F_{Compuesto}$ /F_{DMSO} × 100 % (F:intensidad de fluorescencia).

Ensayo de degradación de SALL4 endógena:

Se usó la línea celular de neuroblastoma, Kelly, para monitorizar la degradación de la proteína SALL4 endógena mediante un ensayo SDS-PAGE. Las células Kelly se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero fetal de ternero. Las células se separaron cada 4 días en una proporción de 1/10. Para los experimentos se usaron células con menos de 10 pasajes.

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 horas de tratamiento, las células se lisaron en regulador RIPA más inhibidores de cóctel de proteasa (100 µl/pocillo) durante 20 min en hielo. Los lisados se recogieron y se hilaron a 10000 g durante 5 min. El sobrenadante se recogió y se mezcló con regulador de muestra 4X que contenía un agente reductor de muestra (25 µl), después se hierve 5 min a 85c. Los lisados se almacenaron a -20 °C.

Para el análisis SDS-PAGE, las muestras se cargaron en gel preelaborado (4-12 %), se corrieron a 150V constante sobre hielo y se transfirieron a membranas usando el programa P0 del dispositivo iBlot2 de transferencia

rápida (Thermofischer). Después se incubaron las membranas en solución bloqueante LI-COR (Intercept) durante 30 min, después con anticuerpos primarios durante la noche a 4 °C. Después se lavaron las membranas durante un mínimo de 30 min con TBS-Tween 0,1 % y se incubaron con anticuerpos secundarios para la detección de LI-COR (1 h diluido a 1/10000). Después de varios lavados en PBS-Tween 0,1 %, las membranas fueron analizadas por el sistema de imagenología Li-COR Odyssey CLx para la detección del nivel de proteína. 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
Regulador de lisis y extracción RIPA	Thermofischer	89900
Cóctel inhibidor de 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 normal	Thermofischer	IB23001
Regulador de bloqueo Intercept™	LI-COR	927-60001
anticuerpo SALL4	Proteintech	24500-1-AP
anticuerpo GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig
Anticuerpo secundario de IgG anti-conejo de burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32213
Anticuerpo secundario de IgG anti-ratón de burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32212

Ensayo de degradación endógeno de Ikaros 1 (IKZF1):

Se usó la línea celular de leucemia, NB4, para monitorizar la degradación de la proteína IKZF1 endógena usando un ensayo SDS-PAGE. Las células NB4 se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero fetal de ternero. Después, las células se dividieron cada 3 días en una proporción de 1/10. Para los experimentos se usaron células con menos de 10 pasajes.

Para el experimento, las células se sembraron en placas de 12 pocillos a 1.000.000 de 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 horas de tratamiento, las células se lisaron en regulador RIPA más inhibidores de cóctel de proteasa (100 µl/pocillo) durante 20 minutos sobre hielo. Después se recogieron los lisados y se hilaron a 10000 g durante 5 minutos. Después se recogió el sobrenadante y se mezcló con regulador de muestra 4X que contenía 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 gel preelaborado (4-12 %), se corrieron a 150V constante sobre hielo y se transfirieron a membranas usando el programa P0 del dispositivo iBlot2 de transferencia rápida (Thermofischer). Después, las membranas se incubaron en solución bloqueante de LI-COR (Intercept) durante 30 minutos, después con anticuerpos primarios durante la noche

a 4 °C. Después se lavaron las membranas durante un mínimo de 30 minutos con TBS-Tween 0,1 % y se incubaron con anticuerpos secundarios para la detección de LI-COR (1 h diluido a 1/10000). Después de varios lavados en PBS-Tween 0,1 %, las membranas son analizadas por el sistema de imágenes Li-COR Odyssey CLx para la detección del nivel de proteína. GAPDH se usa como control de carga.

Lista de reactivos

Reactivo	Fuente	Número de catálogo
Células NB4	DSMZ	ACC-207
RPMI 1640 con Glutamina	Thermofischer	11875093
Regulador de lisis y extracción RIPA	Thermofischer	89900
Cóctel inhibidor de 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 normal	Thermofischer	IB23001
Regulador de bloqueo Intercept™	LI-COR	927-60001
Anticuerpo IKZF1	Señalización celular	14859
anticuerpo GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig
Anticuerpo secundario de IgG anti-conejo de burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32213
Anticuerpo secundario de IgG anti-ratón de burro IRDye™ 800CW	LI-COR	926-32212

Ensayo de depuración: Evaluación de 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 contenía 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 patrones 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. curva de tiempo de incubación, usando Microsoft Excel. El semivida in vitro se calculó a partir de -(logaritmo natural (ln) de 2/k), y se convirtió en depuración intrínseca *in vitro* usando la Ecuación 1.

$$\boldsymbol{CLint\ in\ vitro} = \frac{\boldsymbol{ln2}}{\boldsymbol{t_{1/2}}} \times \frac{\boldsymbol{volumen\ de\ incubación\ (\mu L)}}{\boldsymbol{concentración\ de\ proteína\ (mg)}}$$ Ecuación 1

Ensayo Clint de hepatocitos humanos

CLint de hepatocitos humanos. El metabolismo se inicia por adición de compuesto a la incubación de hepatocitos dando una concentración de compuesto de 1 µM con 1 X 10^6 hepatocitos/ml. Las muestras de la incubación a 37 °C se toman regularmente durante 120 min en acetonitrilo frío (5:1) que contiene patrones internos. Después se centrifugan las muestras y se diluyen 40 µl de sobrenadante con 160 µl de agua (30 µl de sobrenadante se diluyen con 180 µl de agua para hepatocitos humanos) antes del análisis por LCMSMS. El log natural de % parental restante en cada punto de tiempo se traza frente al tiempo hasta la semivida y posteriormente Cl_{int}.

Ensayos de degradador de luciferasa SALL-4 y AIOLOS

Líneas celulares: Se cultivaron células HiBiT-IKZF3 MM.1S (obtenidas de Promega) en RPMI-1640 (Gibco), complementadas con 10 % de FBS y GlutaMAX (Gibco). Las células HiBiT-SALL4 SK-N-DZ (obtenidas de Promega) se cultivaron en DMEM (glucosa alta) (Gibco), suplementado con 10 % de FBS, GlutaMAX (Gibco), Piruvato de sodio (1 mM) (Gibco) y 1 % de Aminoácidos no esenciales (NEAA) (Sigma).

Ensayo HiBiT: Las placas preparadas para el análisis compuesto se prepararon usando dispensación acústica (Eco), generando respuestas dosis-log de 12 puntos, medio log con una concentración máxima de 30 µM. Los pocillos se rellenaron con DMSO a 0,3 % de DMSO. Se usaron DMSO y pomalidomida (30 µM) como controles puntuales a través de 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 preparadas para el análisis compuesto a 3000 (SALL4) o 20,000 (AIOLOS) células/pocillo usando una combinación multigota. Posteriormente las placas se hilaron durante 1 min a 300xg 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 multigota. Las placas se hilaron durante 1 min a 300 g, 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 brutas se analizaron en Genedata Screener usando el método 'Controles Neutros menos Inhibidores' y las curvas dosis-respuesta se

dibujaron 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 las PROTAC revisadas en selección celular alternativa en paralelo con ensayos de degradación, permitiendo la consolidación de si las IC50 generadas en los ensayos de degradación representan verdadera actividad o si no es concluyente debido a la potencial citotoxicidad asociada a las PROTAC.

La degradación de SMARCA2 de los Compuestos representativos de la descripción de los proporcionados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo Núm.	**DC_{50} de SMARCA2 (µM)**	**$D_{máx.}$ de SMARCA2 (%)**
1	0,064	57,0
2	0,035	86,6
3	0,022	73,5
4	0,094	72,3
5	0,004	86,8
6	0,014	87,1
7	0,008	81,2
8	0,038	69,5
9	0,067	68,1
10	0,078	62,3
11	0,005	88,9
12	0,006	88,4
13	0,002	92,2
14	0,003	86,3
15	0,007	83,0
16	0,003	82,2
17	0,063	79,9

18	0,002	92,4
19	0,004	88,0
20	0,038	73,9
21	0,264	60,1
22	0,016	80,0
23	0,015	78,4
24	0,129	71,6
25	0,095	75,7
26	0,103	68,1
27	0,064	79,4
28	0,042	78,8
29	0,010	78,4
30	0,032	69,8
31	0,023	73,7
32	0,078	55,5
33	0,009	82,7
34	0,027	80,5
35	0,130	66,5
36	0,069	78,9
37	0,011	70,8
38	1,063	65,0
39	0,006	93,1
40	0,175	77,1
41	0,007	83,8
42	0,002	79,7
43	0,030	68,5
44	0,007	90,5
45	0,018	76,7
46	0,042	78,8
47	0,018	77,0
48	0,009	89,3
49	0,016	94,4
50	0,064	76,8
51	0,014	82,7
52	0,014	82,0
53	0,026	75,4
54	0,006	83,1
55	0,030	66,2
56	0,120	78,9
57	0,101	79,5
58	0,007	91,5

59	0,044	84,0
60	0,022	87,9
61	0,004	89,9
62	0,004	91,0
63	0,008	91,1
64	0,017	82,4
65	0,073	87,9
66	0,049	80,3
67	0,023	72,3
68	0,023	71,5
69	0,031	84,4
70	0,029	70,7
71	0,002	91,8
72	0,006	85,6
73	0,054	61,4
74	0,004	92,4
75	0,026	87,6
76	0,028	94,1
77	0,013	81,6
78	0,048	86,8
79	0,023	80,8
80	0,115	81,2
81	0,026	84,1
82	0,008	86,6
83	0,014	84,4
84	0,022	80,8
85	0,006	87,6
86	0,080	70,2
87	0,028	87,9
88	0,027	75,4
89	0,023	79,0
90	0,020	74,0
91	0,034	73,6
92	0,029	61,9
93	0,008	83,7
94	0,134	79,8
95	0,079	76,5
96	0,202	74,2
97	0,014	90,7
98	0,037	62,7
99	0,046	90,3

100	0,016	85,2
101	0,035	82,7
102	0,029	80,5
103	0,017	85,5
104	0,023	83,2
105	0,013	85,2
106	0,016	87,5
107	0,022	86,3
108	0,065	76,8
109	0,044	82,6
110	0,052	79,1
111	0,073	81,5
112	0,027	87,1
113	0,005	91,0
114	0,008	84,1
115	0,022	82,0
116	0,037	82,3
117	0,049	81,9
118	0,046	83,7
119	0,087	80,0
120	0,090	79,4
121	0,010	88,5
122	0,046	87,1
123	0,004	92,5
124	0,013	89,3
125	0,024	85,9
126	0,102	72,6
127	0,062	67,0
128	0,005	93,4
129	0,006	90,0
130	0,047	82,8
131	0,052	76,6
132	0,006	89,3
133	0,062	78,5
134	0,054	81,1
135	0,219	78,3
136	0,188	87,6
137	0,077	83,6
138	0,134	84,4
139	0,104	81,5
140	0,243	73,2

141	0,015	86,1
142	0,071	78,3
143	0,033	86,3
144	0,075	75,4
145	0,003	90,7
146	>0,319	48,6
147	>0,319	42,9
148	0,012	84,2
149	0,004	88,0
150	0,014	87,6
151	0,044	70,5
152	0,013	76,7
153	>0,319	31,6
154	>0,319	46,4

La degradación de SMARCA4 y PBRMI de Compuestos representativos de la descripción de proporcionados en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo Núm.	**DC_{50} de SMARCA4 (µM)**	**$D_{máx-}$ de SMARCA4 (%)**	**DC_{50} de PBRM1 (µM)**	**$D_{máx}$ de PBRM1 (%)**
3	>0,319	22,7	0,296	55,7
7	0,319	23,2	0,319	35,6
12	1,009	36,4	0,319	45,8
13	0,319	38,7	0,167	54,0
14	0,319	22,5	0,319	33,8
15	0,319	19,1	0,319	29,4
16	0,106	18,1	0,106	31,1
18	0,319	39,9	0,899	48,0
20	1,009	8,6	0,319	22,4
21	31,67	0,3	3,33	13,6
22	0,319	25,2	1,009	35,4
26	3,33	13,6	1,009	23,8
31	0,319	12,8	1,009	16,3
33	31,67	8,8	0,319	20,3
35	1,009	9,3	3,333	28,4
36	3,333	5,9	1,009	43,6

38	31,67	9,1	10,000	15,3
39	1,009	23,1	0,319	41,6
40	>3,333	23,3	>31,67	19,1
43	>0,319	15,8	>1,009	35,5
44	>1,009	29,6	>1,009	37,6
45	>0,319	9,1	>1,009	28,3
46	>1,009	21,5	>1,009	21,8
47	>0,319	12,1	>0,319	44,0
49	>1,009	38,1	0,186	74,0
51	>0,319	18,0	>1,009	30,2
52	>0,319	8,8	>1,009	21,2
53	>1,009	18,3	>1,009	38,8
54	>0,319	19,2	>0,106	30,5
55	>31,67	12,6	>1,009	26,2
56	>0,319	16,7	2,08	55,6
62	>0,319	40,6	>0,319	45,1
64	>1,009	4,1	>1,009	25,1
65	>3,333	21,1	>3,333	33,3
66	>1,009	8,0	>31,67	54,2
67	>31,67	3,2	>0,319	14,1
68	>31,67	1,8	>1,009	18,5
69	>1,009	12,8	>1,009	22,.3
70	>1,009	17,0	>1,009	35,8
71	>0,319	33,1	>0,319	39,4
72	>0,016	26,1	>0,106	35,3
73	>0,319	9,1	>1,009	26,0
75	>1,009	30,2	>0,319	40,0
77	>0,319	5,6	>1,009	26,8
79	>31,67	5,8	>1,009	17,4
80	>31,67	5,1	>1,009	14,3
83	>0,319	30,9	>0,319	33,8
85	>1,009	20,5	>0,319	41,3
87	>1,009	17,3	>1,009	32,3
91	>0,319	18,9	>1,009	27,2
92	>31,67	1,6	>1,009	22,.3
93	>31,67	11,7	>0,319	23,5
94	>31,67	14,7	>31,67	10,3
97	>3,333	35,6	0,670	57,5
98	>10,0	10,9	>10,0	51,6
99	>3,333	31,2	>3,333	38,2
102	>1,009	28,2	2,09	54,2

103	>1,009	19,3	>3,333	38,4
104	>31,67	6,8	>0,319	27,4
105	>31,67	14,3	>3,333	28,9
106	>1,009	24,5	>0,319	26,3
110	>1,009	28,5	>1,009	44,5
111	>3,333	13,8	>1,009	35,5
114	>31,67	13,8	>1,009	19,3
115	>1,009	17,2	>1,009	26,6
116	>31,67	18,8	>1,009	29,3
117	>31,67	13,9	>1,009	23,7
118	>1,009	7,4	>1,009	14,6
119	>3,333	7,5	>1,009	23,1
120	>31,67	1,6	>3,333	15,1
121	>1,009	20,0	>0,319	42,7
122	>31,67	15,2	>1,009	34,4
130	>31,67	9,5	>1,009	24,9
131	>31,67	7,3	>3,333	14,7
132	>1,009	32,2	0,026	68,5
133	>0,319	21,1	0,201	62,0
134	>31,67	5,0	>1,009	16,9
135	>31,67	-0,4	>3,333	10,0
136	>1,009	20,0	>31,67	13,7
137	>31,67	7,9	>3,333	15,2
138	>31,67	8,7	>31,67	11,2
139	>10,0	12,8	0,985	63,9
140	>31,67	7,0	>10,0	43,0
142	>31,67	6,1	>3,333	17,8
143	>1,009	31,3	>3,333	23,8
144	>31,67	8,5	>3,333	19,8
148	>1,009	20,0	>0,319	43,5
151	>31,67	6,1	>0,319	31,4
152	>31,67	11,7	>0,319	39,7

En la Tabla 3 se proporciona la depuración intrínseca in vitro de los Compuestos representativos de la descripción en microsomas hepáticos humanos y hepatocitos.

Tabla 3

Ejemplo Núm.	Microsomas hepáticos humanos *in vitro* depuración intrínseca (ul/min/mg)	Hepatocitos humanos *in vitro* depuración intrínseca (ul/min/mg) (ul/min/1x10^6 células)
1	10,7	-
2	61,6	-
3	<8,4	-
4	9,3	< 1
5	13,8	3,2
6	17,2	5,7
7	<8,3	2,5
8	<3,0	3,0
9	<4,6	2,6
10	14,2	-
11	13,1	< 1
12	<10,4	4,9
13	13,4	<2,0
14	10,5	4,6
15	11,1	1,7
16	14,3	4,1
17	16,6	5,0
18	18,8	5,1
19	17,0	-
20	<3,0	3,4
21	<3,0	-
22	11,6	3,6
23	9,1	2,8
24	11,8	-
25	<3,0	3,6
26	<3,0	-
27	12,8	-
28	20,8	-
29	10,8	2,5
30	47,3	10,3
31	<3,8	3,2
32	15,2	-
33	14,9	4,8
34	<3,0	2,9
35	<3,0	<1,0
36	4,1	-
37	19,9	-
38	NV	-

39	8,8	4,5
40	32,9	-
41	22,7	3,9
42	21,1	6,5
43	21,1	-
44	<3	6,7
45	6,1	-
46	66,8	14,3
47	73,8	10,7
48	59,5	12,2
49	36,2	6,9
50	29,2	-
51	23,9	9,7
52	14,5	10,1
53	15,7	-
54	12,1	7,3
55	<3	-
56	<3	3,8
57	<3	-
58	6,9	4,2
59	-	4,6
60	9,5	< 1
61	10,8	-
62	7,7	3,0
63	15,2	2,4
64	14,9	3,6
65	10,7	8,8
66	<3	< 1
67	<3	1,6
68	12,2	2,5
69	<3	1,3
70	<3	-
71	25,3	7,3
72	12,7	4,3
73	12,3	-
74	15,7	-
75	9,4	5,0
76	14,9	-
77	10,9	2,3
78	6,8	2,3
79	8,8	3,6

80	<3	2,3
81	<4,4	< 1
82	-	4,6
83	8,2	< 1
84	6,8	1,2
85	15,0	< 1
86	10,2	< 1
87	9,9	< 1
88	15,6	-
89	17,3	-
90	15,8	4,3
91	<3	-
92	<3	-
93	<3	<1
94	-	-
95	12,9	-
96	<3	6,6
97	19,0	16,3
98	-	-
99	5,1	2,6
100	<3	-
101	23,9	-
102	< 1	-
103	<3,3	< 1
104	<2,9	< 1
105	<5,7	< 1
106	<3,8	1,5
107	11,3	-
108	6,5	-
109	<3	-
110	<3	-
111	18,6	-
112	10,2	< 1
113	8,3	-
114	22,7	< 1
115	<3,3	< 1
116	<3	< 1
117	4,4	< 1
118	5,2	< 1
119	<3	< 1
120	<3	< 1

121	<4,8	< 1
122	3,5	< 1
123	-	-
124	25,8	7,0
125	43,2	-
126	150	-
127	115	-
128	18,1	-
129	7,4	-
130	<3	-
131	<3	-
132	39,4	-
133	70,9	-
134	<3	-
135	<3	-
136	<3	-
137	4,8	-
138	<3	-
139	8,4	-
140	<3	-
141	<3	-
142	4,5	-
143	4,4	-
144	<3	-
145	8,2	-
146	100,3	-
147	66,5	-
148	8,7	-
149	12,4	-
150	4,8	-
151	68,7	-
152	191,5	-
153	247,0	-
154	143,5	-

Las actividades de degradación de SALL4 e IKZF1 de los Compuestos representativos de la descripción se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo Núm.	IC50 de degradador de SALL4 (µM)	Degradador de IKZF1 a 10 µM
1	>30,0	
2	>30,0	No
3	>30,0	
6	>30,0	No
7	>30,0	No
8	>30,0	
9	>30,0	
10	>30,0	
11	>30,0	No
12	>30,0	No
14	>30,0	
15	>30,0	
16	>30,0	
18	>30,0	
20	>30,0	
23	>30,0	
25	>30,0	
26	>30,0	
27	>30,0	
29	>30,0	
31	>30,0	
32	>30,0	
85	>30	-

En la Tabla 5 se proporcionan las actividades de degradación de SALL4 y AIOLOS de los Compuestos representativos de la descripción.

Tabla 5

Ejemplo Núm.	IC50 de degradador de SALL4 (µM)	IC50 de degradador de AIOLOS (µM)
1	>30,0	-
2	>30,0	-

3	>30,0	-
6	>30,0	-
7	>30,0	-
8	>30,0	-
9	>30,0	-
10	>30,0	-
11	>30,0	>21,2
12	>30,0	-
14	>30,0	-
15	>30,0	-
16	>30,0	-
18	>30,0	-
20	>30,0	-
23	>30,0	-
25	>30,0	>30,0
26	>30,0	-
27	>30,0	-
29	>16,9	-
31	>30,0	-
32	>30,0	-
33	>30,0	>30,0
36	>30,0	-
47	>30,0	>30,0
62	>30,0	-
69	>30,0	>30,0
77	>30,0	>30,0
85	>30,0	-
87	>30,0	>30,0
93	>30,0	>30,0
94	>30,0	>30,0
99	>30,0	>30,0
103	>30,0	-
104	>30,0	4,6*
105	>30,0	10,6*
106	>30,0	>30,0
107	-	>30,0
110	-	>30,0
112	>30,0	>30,0
115	>30,0	>30,0
116	>30,0	>30,0
117	>30,0	>30,0

118	>10,0	>30,0
121	-	>30,0
122	>30,0	29,5
129	-	>30,0
130	-	>30,0
132	>30,0	>30,0
137	-	>30,0
140	-	>30,0
141	-	>30,0
142	-	>30,0
143	-	>30,0

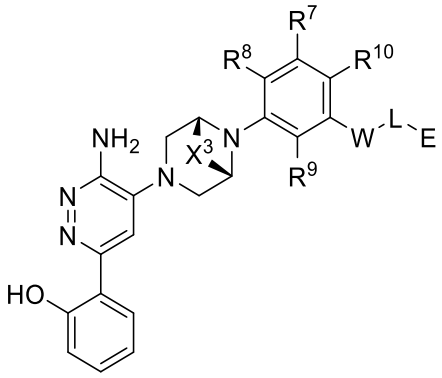
*respuesta parcial

Habiendo descrito ahora completamente los compuestos, composiciones, los métodos en la presente descripción, los expertos en la técnica entenderán que los mismos pueden realizarse dentro de una amplia y equivalente gama de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de los métodos, compuestos y composiciones proporcionados en la presente descripción o cualquier modalidad de estos. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente descripción se incorporan completamente por referencia en la presente descripción en su totalidad.

V. Declaraciones

La presente descripción también proporciona las siguientes Declaraciones particulares.

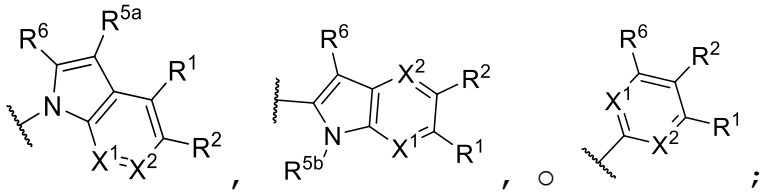
Declaración 1. Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

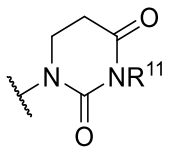
en donde:

E es:



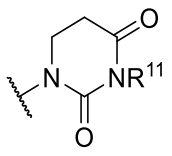
;

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



;

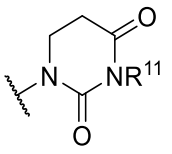
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

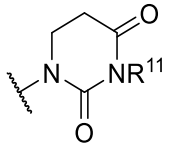
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo(C_1-

C_6), o alcoxi(C_1-C_6); ciano; o 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;

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

W es -C≡C- o un enlace directo;

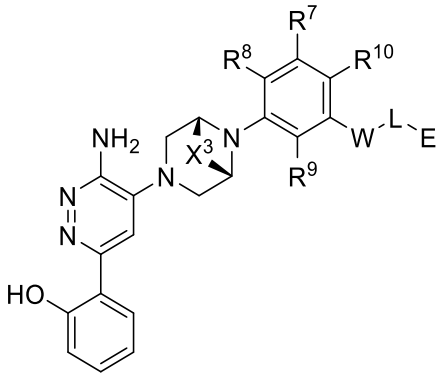
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

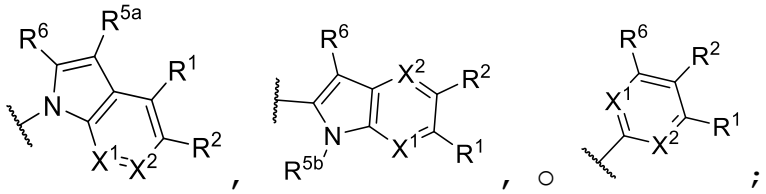
Declaración 2. Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

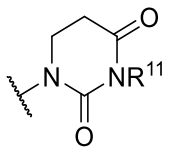
en donde:

E es:



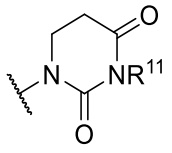
;

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



;

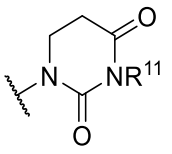
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6), o



;

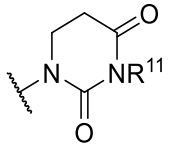
con las siguientes condiciones:

(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 con 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 con 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 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-CH_2-$; o

X^3 está ausente;

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

G^1 es alquilenilo(C_1-C_6); heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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 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;

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

G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de

halógeno, alquilo(C_1-C_6), o alcoxi(C_1-C_6); 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 heteroarilenilo de 5 a 10 miembros;

G^4 es alquilenilo(C_1-C_6), cicloalquilenilo(C_3-C_6), o un enlace directo;

W es -C≡C- o un enlace directo;

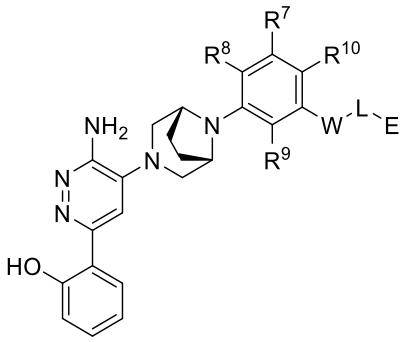
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6); y

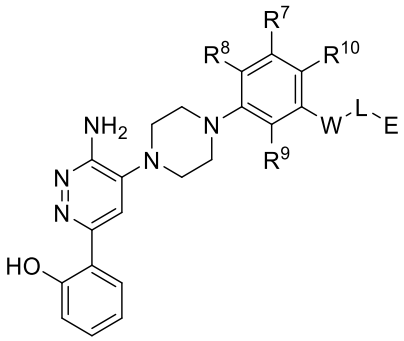
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, ciano, o cicloalquilo(C_3-C_6).

Declaración 3. El compuesto de la declaración 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la Fórmula (II):



(II).

Declaración 4. El compuesto de la declaración 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 E es E-1.

Declaración 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es hidrógeno.

Declaración 7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente

sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o ciano.

Declaración 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 7, en donde R^{5a} es metilo.

Declaración 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es cicloalquilo(C_3-C_6).

Declaración 10.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 9, en donde R^{5a} es ciclopropilo.

Declaración 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es ciano.

Declaración 13.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

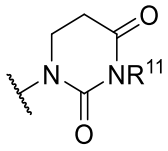
Declaración 14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-4, en donde E es E-2.

Declaración 16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-4, en donde E es E-3.

Declaración 17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-16, en donde:

R^1 es:



; y

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

Declaración 18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la

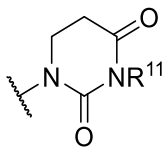
declaración 17, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 19. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 18, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, metilo.

Declaración 20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 17-19, en donde R^{11} es hidrógeno.

Declaración 21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-16, en donde:

R^2 es:



; y

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

Declaración 22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 21, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 23. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 22, en donde R^1 es hidrógeno, fluoro o metilo.

Declaración 24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 21-23, en donde R^{11} es hidrógeno.

Declaración 25. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-24, en donde X^1 es CR^3.

Declaración 26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 25, en donde R^3 es hidrógeno.

Declaración 27. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 25, en donde R^3 es halógeno.

Declaración 28. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 25, en donde R^3 es alquilo(C_1-C_6).

Declaración 29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-24, en donde X^1 es N.

Declaración 30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-29, en donde X^2 es CR^4.

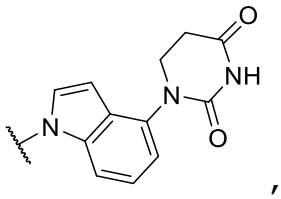
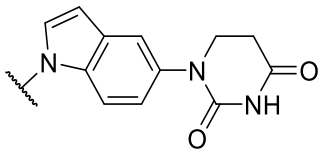
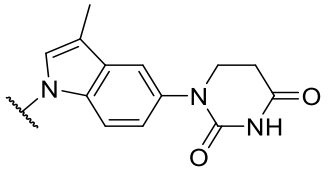
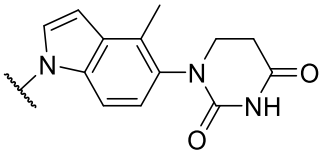
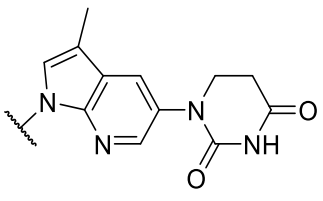
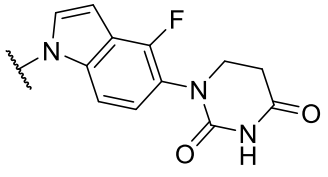
Declaración 31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 30, en donde R^4 es hidrógeno.

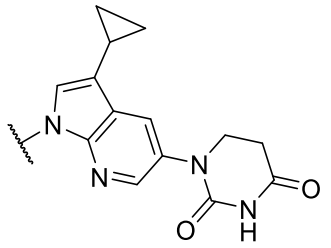
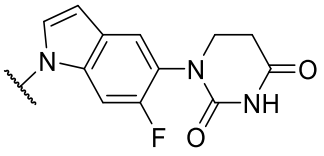
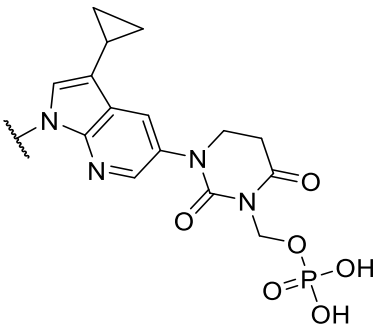
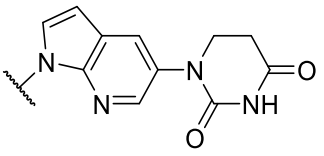
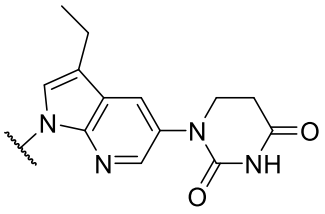
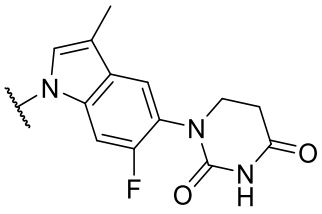
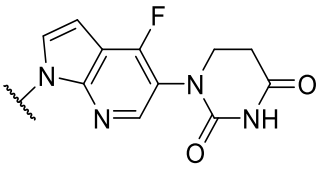
Declaración 32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 30, en donde R^4 es halógeno.

Declaración 33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 30, en donde R^4 es alquilo(C_1-C_6).

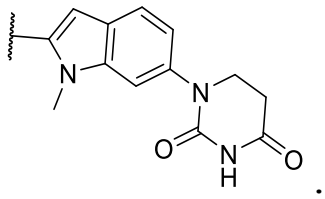
Declaración 34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-29, en donde X^2 es N.

Declaración 35. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 5, en donde E-1 es:

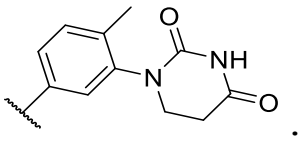

,

,

,

,

,

,

Declaración 36. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 15, en donde E-2 es:



Declaración 37. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 16, en donde E-3 es:

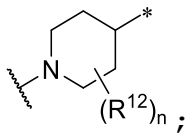


.

Declaración 38. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-37, en donde G^1 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

Declaración 39. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 38, en donde:

G^1 es:



;

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

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

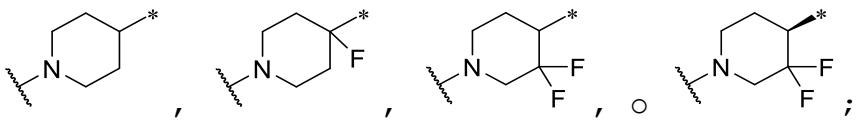
el enlace marcado con un "*" se une a G^2.

Declaración 40. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la

declaración 39, en donde cada R^{12} es independientemente fluoro, metilo, metoxi, ciano o $-CHF_2$; y n es 0, 1, o 2.

Declaración 41. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 38, en donde:

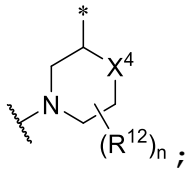
G^1 es:



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

Declaración 42. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 38, en donde:

G^1 es:



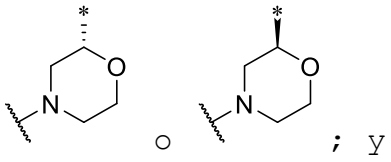
en donde X^4 es $-O-$;

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

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

Declaración 43. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 42, en donde:

G^1 es:

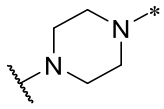


; y

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

Declaración 44. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 38, en donde:

G^1 es:



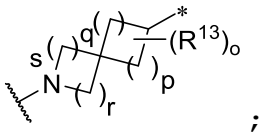
; y

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

Declaración 45.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-37, en donde G^1 es 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.

Declaración 46. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 45, en donde:

G^1 es:



;

cada R^{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

o es 0, 1, 2, o 3;

p, q, r, y s son independientemente 1, 2, o 3; y

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

Declaración 47. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 46, en donde:

p y q son 1;

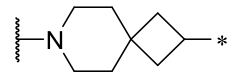
r es 1 o 2;

s es 1 o 2; y

R^{13} es halógeno.

Declaración 48. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 46, en donde R^{13} es fluoro y o es 0, 1 o 2.

Declaración 49. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 46, en donde G^1 es:

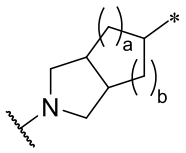


; y

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

Declaración 50. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 45, en donde:

G^1 es:



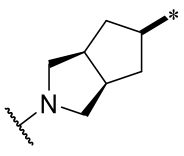
;

a es 0 o 1;

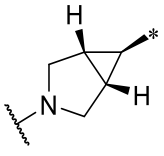
b es 0 o 1; y

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

Declaración 51. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 50, en donde G^1 es:



o



; y

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

Declaración 52. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-49, en donde G^2 es un enlace directo.

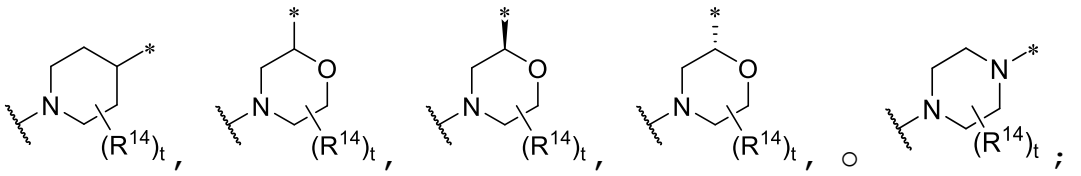
Declaración 53. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-49, en donde G^2 es alquilenilo(C_1-C_6).

Declaración 54. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 53, en donde G^2 es $-CH_2-$.

Declaración 55.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-54, en donde G^3 es heterocicloalquilenilo de 4 a 6 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.

Declaración 56. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 55, en donde:

G^3 es:



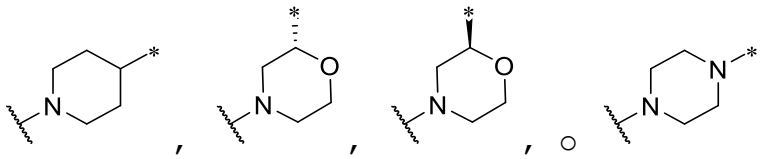
cada R^{14} es independientemente halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), o ciano;

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

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

Declaración 57. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 56, en donde R^{14} es fluoro o metilo y t es 0 o 1.

Declaración 58. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 56, en donde G^3 es:



Declaración 59.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-54, en donde G^3 es 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.

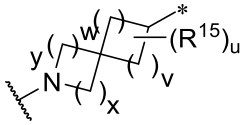
Declaración 60. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 59, en donde G^3 es:


; y

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

Declaración 61. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 59, 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, e y son independientemente 1, 2, o 3; y

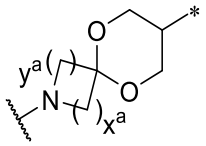
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 62. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la

declaración 61, en donde v, w, x e y son independientemente 1 o 2.

Declaración 63. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 59, en donde:

G^3 es:

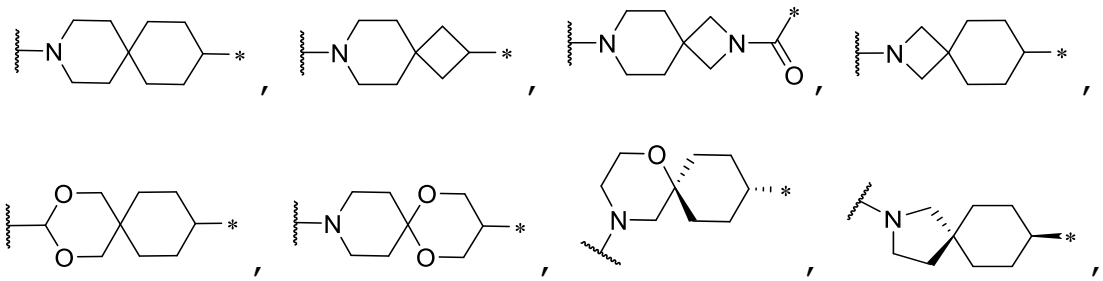


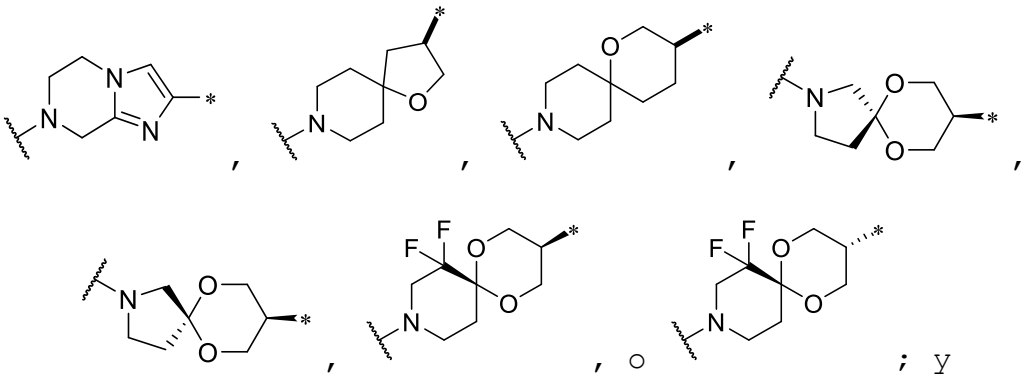
;

x^a e y^a son independientemente 1, 2 o 3; y

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

Declaración 64. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 59, en donde G^3 es:





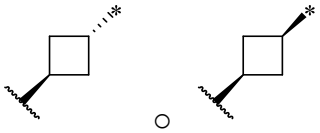
el enlace marcado con un "*" se une a G^4.

Declaración 65. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-64, en donde G^4 es alquilenilo(C_1-C_6).

Declaración 66. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 65, en donde G^4 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

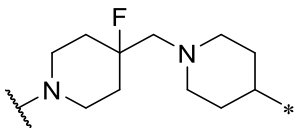
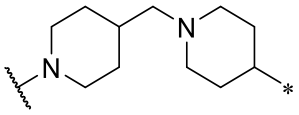
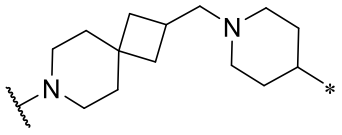
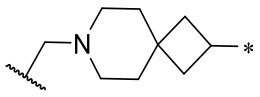
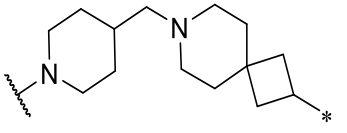
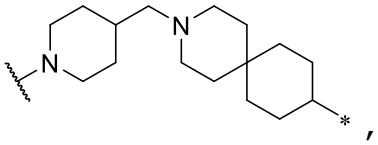
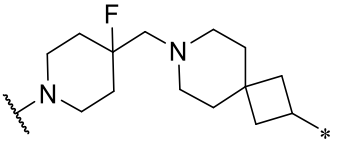
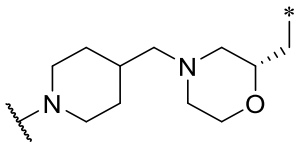
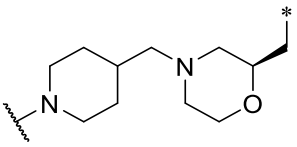
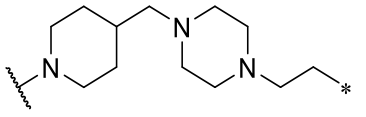
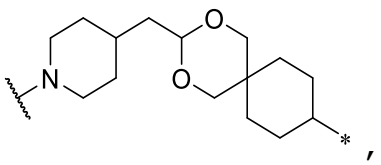
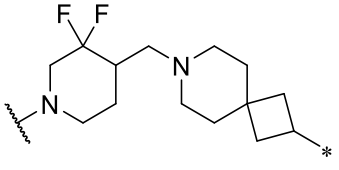
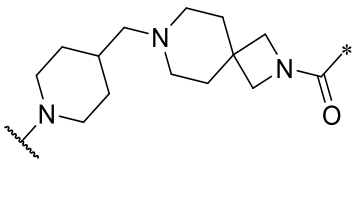
Declaración 67. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 2-64, en donde G^4 es cicloalquilenilo(C_3-C_6).

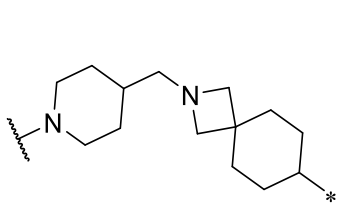
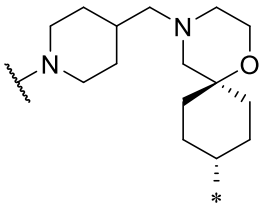
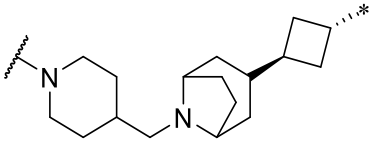
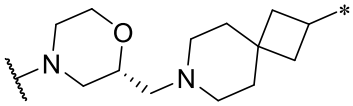
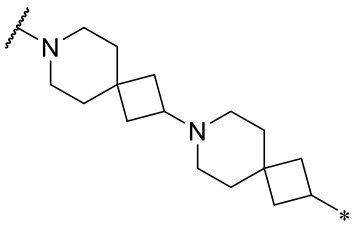
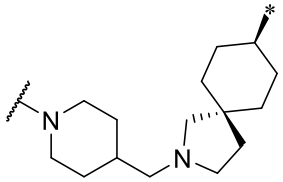
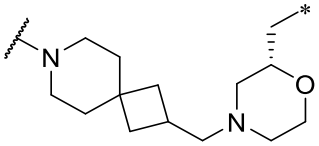
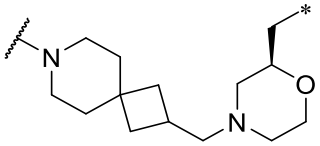
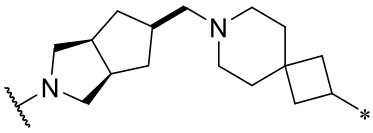
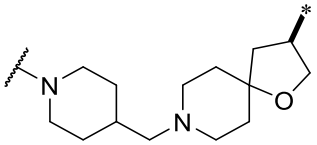
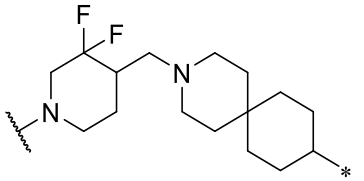
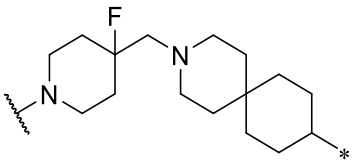
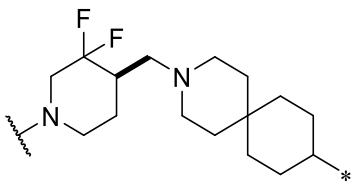
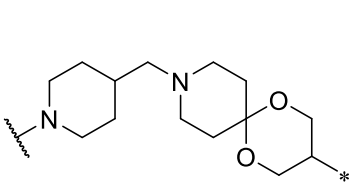
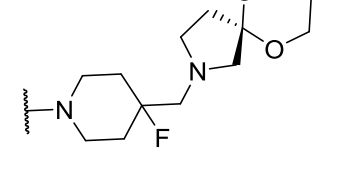
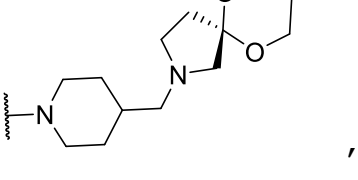
Declaración 68. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 67, en donde G^4 es:



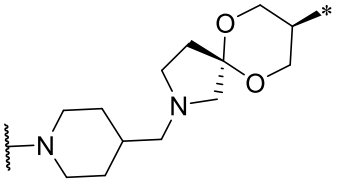
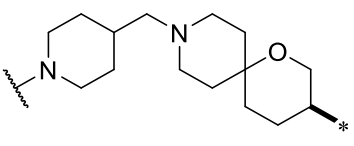
Declaración 69. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-64, en donde G^4 es un enlace directo.

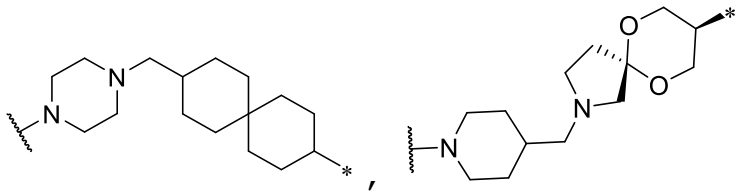
Declaración 70. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las declaraciones 1-37, en donde L es:

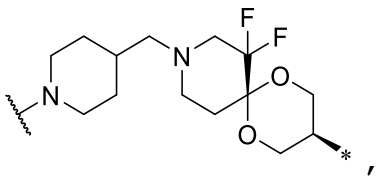
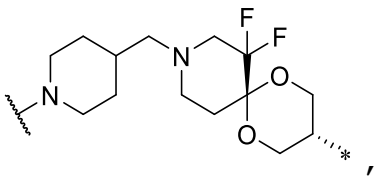
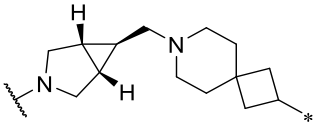
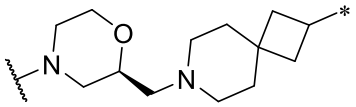

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

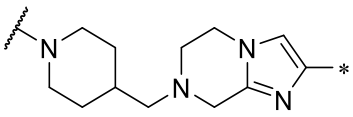
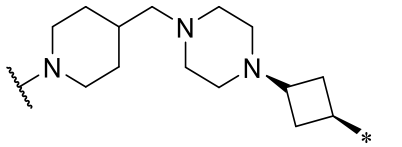
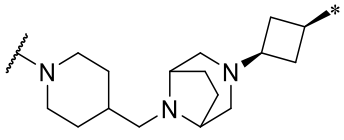
,

,

,







; y

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

Declaración 71.El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las declaraciones 2-37, en donde L es:




; y

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

Declaración 72. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-71, en donde W es -C≡C-.

Declaración 73. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-71, en donde W es un enlace directo.

Declaración 74. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-73, 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.

Declaración 75. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 74, en donde R^7 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 76. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 75, en donde R^7 es fluoro o metilo.

Declaración 77. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 74-76, en donde R^8, R^9, y R^{10} son H.

Declaración 78. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-76, 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.

Declaración 79. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 78, en donde R^8 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Declaración 80. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 79, en donde R^8 es fluoro o metilo.

Declaración 81. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 78-80, en donde R^7, R^9, y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 82. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-76 o 67-69, 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.

Declaración 83. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 82, en donde R^9 es halógeno.

Declaración 84. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 83, en donde R^9 es fluoro.

Declaración 85. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 82-84, en donde R^7, R^8 y R^{10} son hidrógeno.

Declaración 86. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-76, 78-80 u 82-84, 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.

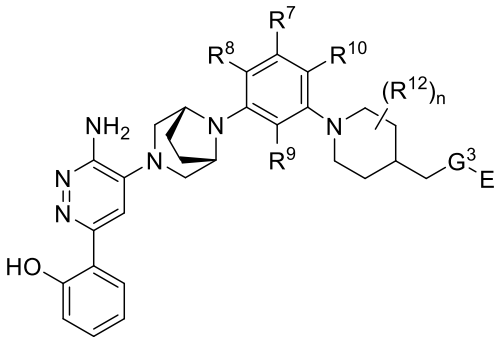
Declaración 87. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 86, en donde R^{10} es halógeno.

Declaración 88. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 87, en donde R^{10} es fluoro.

Declaración 89. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 86-88, en donde R^7, R^8, y R^9 son hidrógeno.

Declaración 90. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-73, en donde R^7, R^8, R^9, y R^{10} son H.

Declaración 91. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-2, 5-9 o 35 que tiene la Fórmula (IV):



(IV),

en donde:

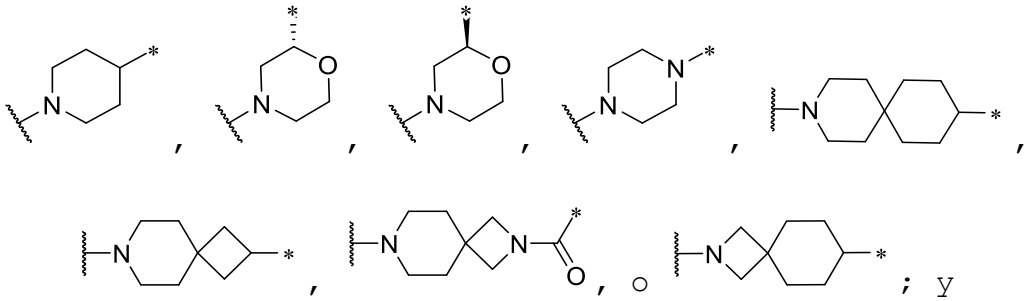
cada R^{12} es independientemente hidrógeno o fluoro;

n es 0, 1, o 2; y

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

Declaración 92. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 91, en donde:

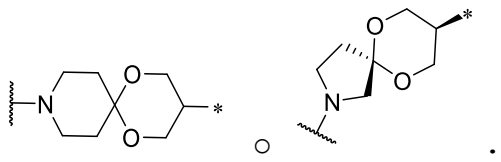
G^3 es:



; y

G^4 es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Declaración 93. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 91, en donde G^3 es:



Declaración 94. El compuesto de acuerdo con la declaración 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[3-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]prop-2-inil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]indol-4-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-

azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-

3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[2-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]etil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(1-(3-((1-(3-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorofenil)piperidin-4-

il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(5-(7-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-2-metilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

dihidrogenofosfato de (3-(1-(7-((1-(5-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metilo; y

1-(1-(2-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona,

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Declaración 95.El compuesto de acuerdo con la declaración 85 seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

1-[1-[1-[[7-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-4-piperidil]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-

3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metil-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-(1-(3-((1-(3-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-7-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

dihidrogenofosfato de (3-(1-(7-((1-(5-(3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metilo;

1-(1-(2-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1-[2-[1-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indol-6-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[4-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]piperazin-1-il]-2-fluoro-

fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona; y

1-(5-(7-((1-(5-(-3-(3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-2-metilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Declaración 96. El compuesto de acuerdo con la declaración 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de uno cualquiera o más de los compuestos:

1-[1-[(6r,9r)-4-[[1-[3-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil]-4-piperidil]metil]-

1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1r,3r)-3-[8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2S)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2R)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[[(2S)-4-[[7-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]morfolin-2-il]metil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[rel-(3aR,5r*,6aS)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[7-[[rel-(3aR,5r*,6aS)-2-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[6-fluoro-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-ciclopropil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[3-metil-1-[3-[[rel-(4R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-metil-pirrolo[2,3-

b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[3-metil-1-[3-[[rel-(4R*)-1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-6-fluoro-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3S*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3R*)-8-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (ISÓMERO 1)

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3S*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[3-metil-1-[rel-(3R*)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5r,8r)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-

azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[9-[[4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]espiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-6,10-dioxa-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-

azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3s,6s)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(3r,6r)-9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-11,11-difluoro-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1s,3s)-3-[4-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[9-[5-(2,4-

dioxohexahidropirimidin-1-il)-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

4-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-[4-[[2-[3-ciclopropil-5-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]benzonitrilo;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-etil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[3-[[(1R,5S,6s)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(1R,5S,6s)-3-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]-

7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[(1s,3s)-3-[3-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]ciclobutil]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[(2R)-4-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]morfolin-2-il]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-3-metil-indol-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

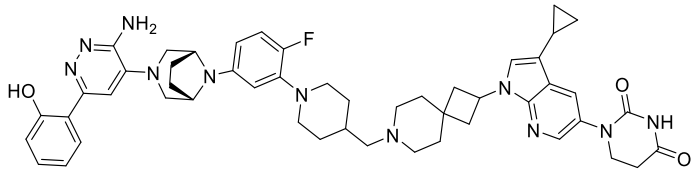
1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-cloro-fenil]-4-piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona; y

1-[1-[7-[[1-[5-[3-[3-amino-6-(2-hidroxifenil)piridazin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-fluoro-fenil]-4-

piperidil]metil]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-6-fluoro-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]hexahidropirimidina-2,4-diona;

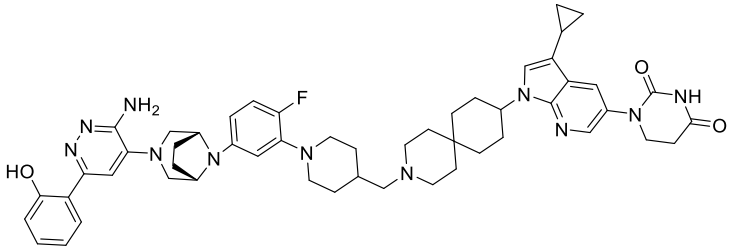
o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Declaración 97.El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 94, en donde el compuesto es:



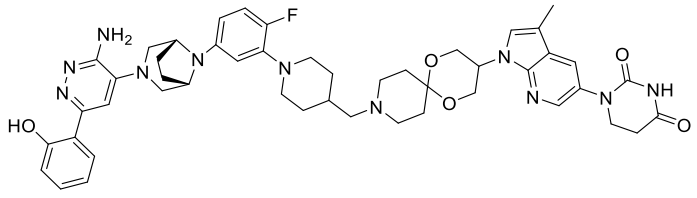
.

Declaración 98.El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 94, en donde el compuesto es:



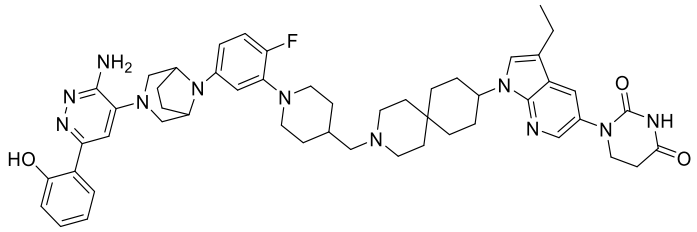
.

Declaración 99.El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 94, en donde el compuesto es:



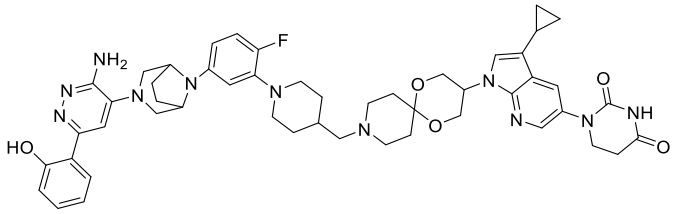
.

Declaración 100. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 96, en donde el compuesto es:



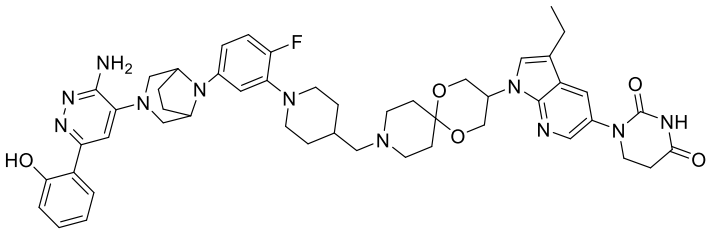
.

Declaración 101. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 96, en donde el compuesto es:



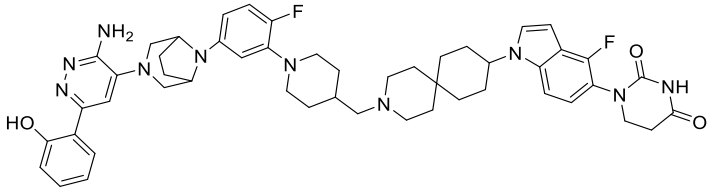
.

Declaración 102. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 96, en donde el compuesto es:



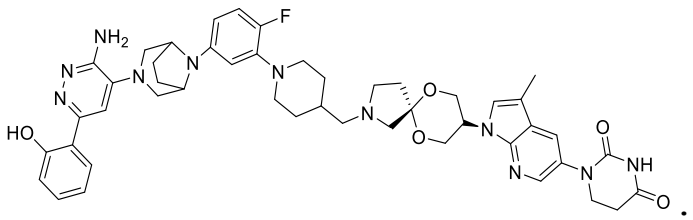
.

Declaración 103. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 96, en donde el compuesto es:



.

Declaración 104. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 96, en donde el compuesto es:



Declaración 105. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Declaración 106. 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 1-104, o la composición de la declaración 105.

Declaración 107. 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 declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105.

Declaración 108. 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 1-104, o la composición de la declaración 105.

Declaración 109. El método de la declaración 108, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 110. El método de la declaración 108, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 111. El método de una cualquiera de las declaraciones 108-110, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 112. El método de una cualquiera de las declaraciones 108-110, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Declaración 113. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105 para usar en la degradación de la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 114. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105, para usar en la reducción del nivel de la actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 115. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una

cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105 para usar en el tratamiento del cáncer en un ser humano.

Declaración 116. El compuesto para usar de la declaración 115, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 117. El compuesto para usar de la declaración 115, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 118. El compuesto para usar de una cualquiera de las declaraciones 115-117, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 119. El compuesto para usar de una cualquiera de las declaraciones 115-117, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.

Declaración 120. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105, en la elaboración de un medicamento para degradar la proteína SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 121. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105, en la elaboración de un medicamento

para reducir el nivel de actividad de SMARCA2 en un ser humano.

Declaración 122. Uso de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-104, o la composición de la declaración 105, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer en un ser humano.

Declaración 123. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la declaración 122, en donde el cáncer es un cáncer sensible a SMARCA2.

Declaración 124. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de la declaración 122, en donde el cáncer es un cáncer con SMARCA2 mutado.

Declaración 125. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las declaraciones 122-124, en donde el cáncer es un tumor sólido.

Declaración 126. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar de una cualquiera de las declaraciones 122-124, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de piel, de vejiga, de cuello uterino o de ovario.