(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 989 326**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/444***	(2006.01)	***A61K 31/55***	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	***A61K 31/5377***	(2006.01)		
A61K 31/4035	(2006.01)	***A61K 31/506***	(2006.01)		
C07D 471/08	(2006.01)	***A61K 31/541***	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)	***C07D 513/04***	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)	***C07D 498/22***	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)	***C07D 497/08***	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)	***C07D 403/04***	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)	***C07D 487/04***	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)	***A61K 31/553***	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2016 PCT/IB2016/001507**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017 WO17068412**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2016 E 16788794 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3365334**

(54) Título: **Compuestos de benzolactama como inhibidores de la proteína cinasa**

(30) Prioridad:

21.10.2015 GB 201518676
30.06.2016 GB 201611351

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

(73) Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

(72) Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
BUCK, ILDIKO MARIA;
DAY, JAMES EDWARD HARVEY;
GRIFFITHS-JONES, CHARLOTTE MARY;
HEIGHTMAN, THOMAS DANIEL;
HOWARD, STEVEN;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
NORTON, DAVID;
O'REILLY, MARC;
WOOLFORD, ALISON JO-ANNE;
COOKE, MICHAEL LIAM;
COUSIN, DAVID;
ONIONS, STUART THOMAS;
SHANNON, JONATHAN MARTIN y
WATTS, JOHN PAUL

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzolactama como inhibidores de la proteína cinasa

La invención se refiere a nuevos compuestos de benzolactama, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

Señalización de MAPK y el papel de ERK1/2

Las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2) son proteínas serina/treonina cinasas expresadas de manera general que comprenden un componente fundamental de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La vía de MAPK es una vía de señalización celular conservada de manera evolutiva que regula una variedad de procesos celulares incluyendo la progresión de los ciclos celulares, migración celular, supervivencia celular, diferenciación, metabolismo, proliferación y transcripción. La vía de señalización de ERK/MAPK responde a la estimulación extracelular de los receptores de superficie celular tirosinas cinasas (RTKs). Después de la activación de RTKs, las RAS GTPasas (K-RAS, N-RAS y H-RAS) se convierten de un estado inactivo unido a GDP a un estado activo unido a GTP. La RAS activada se fosforila y por lo tanto activa RAF (A-RAF, B-RAF y C-RAF), que a su vez se fosforila y activa la cinasa de especificidad doble MEK (MEK1/2). Posteriormente, MEK activada se fosforila y activa ERK1/2. Después de la activación, ERK1/2 activa los múltiples sustratos nucleares y citoplásmicos. Actualmente, hay > 200 sustratos de ERK1/2 conocidos, que incluyen factores de transcripción, cinasas, fosfatasas y proteínas citoesqueléticas (Roskoski, Pharmacol. Res. 2012; 66: 105-143).

Se han identificado una cantidad de isoenzimas de ERK (ERK1, ERK2, ERK3/4, ERK5, ERK7) pero las dos isoenzimas más ampliamente estudiadas son las ERK1 y ERK2: véase R. Roberts, *J. Exp. Pharm.*, *The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension*, 2012: 4, 77-83, y Cargnello et al., *Microbiol. & Mol. Biol. Rev., Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activiated Protein Kinases* 2011, 50-83.

Regulación positiva de la señalización de ERK1/2 en el cáncer

La actividad de ERK1/2 en el cáncer está comúnmente regulada positivamente, como resultado de la activación de las mutaciones dentro de componentes anteriores de la vía de MAPK. Aproximadamente el 30 % de los cánceres humanos contienen mutaciones activantes de RAS (Roberts and Der, Oncogene. 2007; 26: 3291-3310). K-RAS es la isoforma más frecuentemente mutada y está mutada en el 22% de todos los tumores. Las mutaciones de KRAS son particularmente frecuentes en el adenocarcinoma pancreático (70-90%), carcinoma no microcítico (10-20%) y cáncer colorrectal (25-35%) (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). Las mutaciones de N-RAS y H-RAS se producen en el 8% y 3% de los cánceres, respectivamente (Prior et al., Cancer Res. 2012; 72 (10); 2457-2467). En particular las mutaciones activantes de N-RAS se han reportado en el 15-20% de los casos de melanoma. Además, las mutaciones activantes de B-RAF se producen en el 8% de todos los tumores y son particularmente frecuentes en el melanoma (50-60%), cáncer de tiroides papilar (40-60%), cáncer colorrectal (5-10%) y cáncer de pulmón no microcítico (3-5%) (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). Además de la aparición de mutaciones activantes de RAS y RAF, la vía de señalización de MAPK también se puede regular de manera positiva en el cáncer mediante la sobreexpresión o activación mutacional de RTKS anteriores, tales como EGFR (Lynch et al., N Engl J Med. 2004; 350: 2129-2139), HER2 (Stephens et al., Nature. 2004; 431: 525-526) y FGFR (Ahmed et al, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2012; 1823: 850-860).

Existen múltiples mecanismos mediante los cuales la señalización aberrante de ERK1/2 puede contribuir al avance del cáncer. Después de la activación, ERK1/2 se fosforila y activa una amplia variedad de factores de transcripción que están implicados en promover la proliferación y diferenciación de las células, tales como c-Fos (Murphy et al., Nat. Cell Biol. 2002: 4 (8):556-64) y ELK-1 (Gille et al., EMBO J.1995; 14 (5):951-62). Además, la señalización de ERK1/2 es conocida porque promueve el avance del ciclo celular mediante múltiples mecanismos, incluyendo la inducción de ciclinas de tipo D y la represión del inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina $p27^{KIP1}$ (Kawada et al., Oncogene. 1997; 15: 629 - 637, Lavoie et al., J. Biol.Chem. 1996; 271: 20608-20616). Además, la señalización de ERK1/2 puede promover la supervivencia celular mediante la regulación de una variedad de proteínas apoptóticas. Los ejemplos de dichos mecanismos incluyen la represión dependiente de ERK1/2 de las proteínas de la familia de BCL-2 proapoptóticas BIM1 y BAD (She et al., J. Biol Chem. 2002; 277: 24039-24048. Ley et al., J. Biol. Chem.2003; 278: 18811-18816) y la estabilización dependiende de ERK1/2 de proteínas antiapoptóticas tales como MCL-1 (Domina et al., Oncogene. 2004; 23: 5301-5315).

Papel de ERK1/2 en la resistencia al inhibidor de MAPK

Una amplia variedad de estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de la vía de MAPK reprime el crecimiento de líneas celulares cancerosas que presentan las mutaciones B-Raf o Ras (Friday & Adjei, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 342-346). Los inhibidores de RAF vemurafenib y dabrafenib, y el inhibidor de MEK trametinib están clínicamente aprobados para el tratamiento de melanoma con mutación de BRAF. Estos agentes provocan respuestas antitumorales profundas en la mayoría de los pacientes, si bien la duración de la respuesta es efímera, debido al inicio de la resistencia al fármaco adquirida (Chapman et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364 2507–2516. Hauschild et al., Lancet. 2012; 380: 358-365. Solit and Rosen, N Engl J Med. 2011; 364 (8): 772-774. Flaherty et al., N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1694-1703). Se han identificado múltiples mecanismos de resistencia al inhibidor de B-RAF adquiridos. Estos incluyen la regulación positiva o la activación de activadores MEK alternativos tales como C-RAF o COT1 (Villanueva et al., Cancer Cell. 2010; 18:683-95. Johannessen et al., Nature. 2010; 468: 968-72), la regulación positiva de la señalización de RTK o NRAS (Nazarian et al., Nature. 2010; 468:973-7), y el inicio de las mutaciones activantes de MEK (Wagle et al., J Clin Oncol. 2011; 29:3085-96). Los mecanismos de la resistencia al inhibidor de MEK incluyen la aparición de mutaciones de MEK que reducen la unión del fármaco o mejoran la actividad intrínseca de MEK (Emery et al., Proc Natl. Acad. Sci. 2009; 106: 20411-20416. Wang et al., Cancer Res. 2011; 71: 5535-5545), y la amplificación de BRAF o KRAS (Little et al., Biochem Soc. Trans. 2012; 40(1): 73-8). Una característica común de los mecanismos de resistencia del inhibidor de RAF o MEK es la reactivación de la señalización de ERK1/2, que impulsa la proliferación y supervivencia de las células en la presencia de inhibidores. Basándose en esta observación, se ha sugerido que la inhibición directa de ERK1/2 puede ser un enfoque terapéutico eficaz para superar la resistencia adquirida al inhibidor de RAF o MEK. Esta es una evidencia preclínica de que la inhibición de ERK1/2 supera la resistencia adquirida al inhibidor de RAF o MEK (Hatzivassiliou et al., Mol Cancer Ther. 2012; 11(5):1143-54. Morris et al., Cancer Discov. 2013; 3 (7):742-50).

Enfermedades adicionales

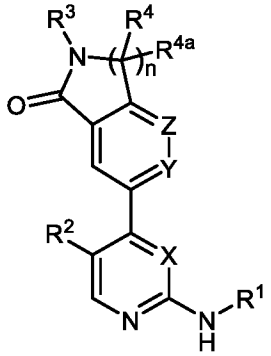
Además de en oncología, la señalización anormal de ERK1/2 también se ha reportado en otras enfermedades incluyendo enfermedad cardiovascular (Muslin, Clin. Sci. 2008; 115: 203-218), enfermedad de Alzheimer (Giovannini et al., Neuroscience. 2008; 153: 618-633), enfermedad renal poliquística (Omori et al., J Am Soc Nephrol. 2006; 17:1604-1614), Asma (Duan et al., J Immunol. 2004; 172: 7053–7059) y enfisema (Mercer et al., J. Biol. Chem. 2004; 279: 17690-17696).

El documento de Patente US 2010/249092 (Singh et al) describe compuestos de pirimidina 2,4-disustituida con inhibidores de cinasa. El documento de Patente WO 2015/108861 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) describe compuestos de bipiridina como inhibidores de VPS34.

La invención

La presente invención proporciona compuestos que son útiles en la terapia, en particular en el tratamiento del cáncer. Los compuestos son inhibidores de las cinasas ERK1/2 y serán útiles en el tratamiento de las afecciones mediadas por ERK1/2.

Los compuestos descritos en la presente memoria son compuestos de fórmula (0):



(0)

o una sal, N-óxido o tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable; en donde:

n es 1 o 2;

X es CH o N,

Y se selecciona de CH y C-F;

Z se selecciona de C-R^z y N;

R^z se selecciona de hidrógeno; halógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R^1 se selecciona de:

– -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y ciano; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir con O o N;

Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos heterocíclicos y carbocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N, S, S(O) y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; NH(Hyd^1); N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; halógeno; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono o dialquilamino de C_{1-2}, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico es un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, N y S, en donde el grupo amino cíclico está unido mediante un miembro del anillo de nitrógeno del mismo al alquilo de C_{1-2}, y en donde el grupo amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; siempre que no más de un R^4 pueda ser diferente a hidrógeno o metilo;

R^{4a} se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-3};

L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2, Alk^2-O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}, estando el grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, monoalquilamino de C_{1-4}, dialqui-

lamino de C_{1-4}, y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros que contienen 1-2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, en donde el monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4} y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-3};

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;
- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros adicionales del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

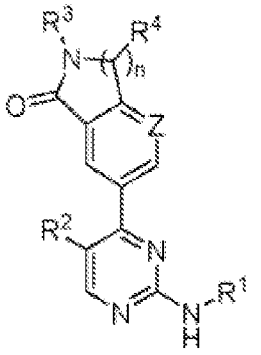
R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; amino; -$NH(Hyd^1)$; -$N(Hyd^1)_2$; y -$(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4};

siempre que el compuesto sea distinto de 6-bencil-3-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-4-il}-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona y 3-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-4-il}-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona y sales y tautómeros de los mismos.

En un primer aspecto de la invención (realización 0.1) se proporciona un compuesto de fórmula (2):



(2)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

n es 1 o 2;

Z se selecciona de C-R^Z y N;

R^Z se selecciona de hidrógeno; halógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R' se selecciona de:

– -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– Grupos hidrocarburos acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y ciano; y en donde 1 o 2 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden sustituirse por O o N;

Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos heterocíclicos y carbocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros de anillos del heteroátomo seleccionados de O, N, S, S(O), y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd' y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; halógeno; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono o dialquilamino de C_{1-2}, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico es un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, N y S, en donde el grupo amino cíclico se une mediante un miembro del anillo de nitrógeno del mismo al alquilo de C_{1-2}, y en donde el grupo amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; siempre que no más de un R^4 pueda ser diferente a hidrógeno o metilo;

L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2, Alk^2–O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;

- NR^8R^9;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}, estando el grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4}, y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros que contienen 1-2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, en donde el monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4} y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-3};

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros adicionales del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;

- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; amino; $-NH(Hyd^1)$; $-N(Hyd^1)_2$; y $-(O)_v-Hyd^1$ donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

Aspectos y realizaciones particulares de la invención se exponen en las realizaciones de 0.2 a 1.179 a conti-

nuación.

0.2 Un compuesto según la realización 0.1 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros de anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd' y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxi o metoxi.

0.5 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 0.2 en donde R^{10} se selecciona de:

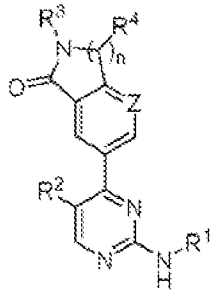
- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;

- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o más pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden sustituirse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.0 Un compuesto de fórmula (2):



(2)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde:

n es 1 o 2;

Z se selecciona de C-R^z y N;

R^z se selecciona de hidrógeno; halógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R^1 se selecciona de:

– -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y ciano; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir con O o N;

Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $(SO)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miem-

bros de anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd' y Hyd^1;

donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxi y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; halógeno; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o di alquilamino de C_{1-2}, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico es un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado que contiene un miento de anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo del heteroátomo seleccionado de O, N y S, en donde el grupo amino cíclico se une mediante un miembro de anillo de nitrógeno del mismo a un alquilo de C_{1-2}, y en donde el grupo amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; siempre que no más de un R^4 sea distinto de hidrógeno o metilo;

L^1 se selecciona de un enlace: Alk^2; Alk^2-O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0,1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden opcionalmente sustituirse por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}, estando el grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4}, y anillos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros que contienen 1-2 miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, en donde el monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4}, y anillos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con 1-2 sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-3};

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;
- un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden sustituirse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico contiene opcionalmente 1 o 2 miembros de anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden opcionalmente sustituirse por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0,1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo C_{1-4}.

1.01 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.0 en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que no están sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; y flúor; y en donde 1 o 2 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden sustituirse por O o N;

1.02 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.01 en donde R^6 se selecciona de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; C(=O)-Hyd^1; C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.03 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.02, en donde R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi.

1.04 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.03, en donde R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

1.05 Un compuesto según la realización 1.04 en donde, cuando R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;

- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

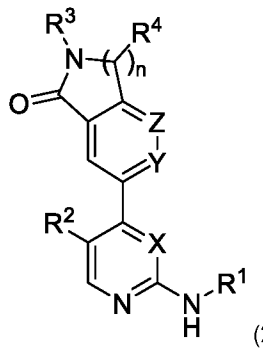
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclico y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden sustituirse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclico y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

1.06 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.05, en donde Z es C-R^z, R^z se selecciona de hidrógeno; halógeno; metoxi y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

1.1 Un compuesto de fórmula (2):



(2)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde:

n es 1 o 2;

Z se selecciona de C-R^z y N;

R^z se selecciona de hidrógeno; halógeno; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 que se seleccionan de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir con O o N;

Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos heterocíclicos y carbocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros de anillos del heteroátomo que se seleccionan de O, N, S, y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros de anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd' y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; halógeno; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o

más átomos de flúor;

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; y alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono o dialquilamino de C_{1-2}, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico es un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, N y S, en donde el grupo amino cíclico se une mediante un miembro del anillo de nitrógeno del mismo al alquilo de C_{1-2}, y en donde el grupo amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; siempre que no más de un R^4 pueda ser distinto de hidrógeno o metilo;

L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2, Alk^2-O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} pueden sustituirse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;
- un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros adicionales del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

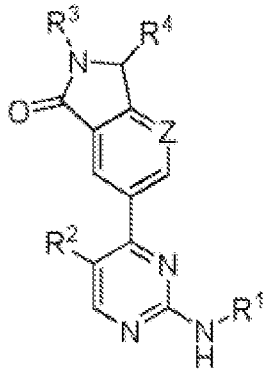
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

1.5 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.1 en donde n es 1.

1.6 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.1, en donde n es 2.

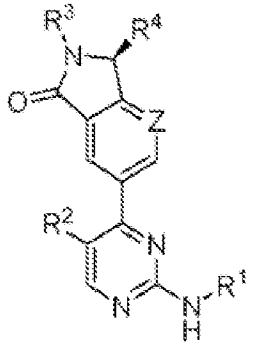
1.7 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.1, que tiene la fórmula general (3):



(3)

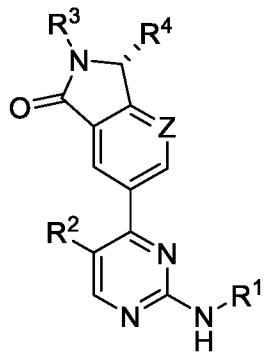
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y Z son como se definen en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.1.

1.7A Un compuesto según la realización 1.7, en donde el compuesto tiene la estructura (3A):



(3A)

1.7B Un compuesto según la realización 1.7, en donde el compuesto tiene la estructura (3B):



(3B)

1.8 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7, en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.9 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7, en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.10 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7, en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes hidroxi; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O.

1.11 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7, en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; donde t es 0; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{3-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes hidroxi; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O.

1.12 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7, en donde R^1 se selecciona de:

– $-(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{3-5} que están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes hidroxi; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O.

1.13 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7 en donde R^1 se selecciona de grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.14 Un compuesto según la realización 1.13 en donde R^1 se selecciona de grupos hidrocarburo acíclicos de C_{2-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.15 Un compuesto según la realización 1.14 en donde R^1 se selecciona de grupos hidrocarburo acíclicos de C_{3-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.16 Un compuesto según la realización 1.15 en donde R^1 se selecciona de grupos hidrocarburo acíclicos de C_{3-5} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.17 Un compuesto según la realización 1.16 en donde R^1 se selecciona de grupos hidrocarburo acíclicos de C_{3-4} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.17A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 y 1.17 en donde hay 0, 1 o 2 sustituyentes R^5 presentes en R^1.

1.17B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 y 1.17 en donde hay 0 sustituyentes R^5 presentes en R^1.

1.17B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 y 1.17 en donde hay 1 sustituyente R^5 presente en R^1.

1.17C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 y 1.17 en donde hay 2 sustituyentes R^5 presentes en R^1.

1.18 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.17A en donde, cuando R^1 consiste en o comprende un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, el grupo hidrocarburo se selecciona de grupos alquenilo o alquilo sustituidos o no sustituidos.

1.19 Un compuesto según la realización 1.18 en donde el grupo hidrocarburo se selecciona de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos.

1.20 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.13 a 1.19 en donde los grupos hidrocarburo acíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N.

1.21 Un compuesto según la realización 1.20 en donde los grupos hidrocarburo acíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; y flúor; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O.

1.22 Un compuesto según la realización 1.21 en donde los grupos hidrocarburo acíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O.

1.23 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7 en donde R^1 se selecciona de Cyc^1; isopropilo; *terc*-butilo; 1,3-dihidroxi-prop-2-ilo; 2,3-dihidroxi-prop-1-ilo y 2-metoxietilo.

1.24 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7 en donde R^1 se selecciona de $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos hidroxi.

1.25 Un compuesto según la realización 1.24 en donde R^1 se selecciona de $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo CH_2, $CH(CH_3)$ o CH_2CH_2.

1.26 Un compuesto según la realización 1.25 en donde t es 0 y por lo tanto R^1 es Cyc^1.

1.26A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.7 en donde t es 0 y por lo tanto R^1 es Cyc^1.

1.27 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos bicíclicos y monocíclicos de 3 a 9 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo);

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 9 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$;

(b) grupos heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde cada grupo cíclico (a-i), (a-ii), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.27A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos bicíclicos y monocíclicos de 3 a 9 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo);

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 9 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$;

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde cada grupo cíclico (a-i), (a-ii), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.27B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos bicíclicos y monocíclicos de 3 a 9 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo);

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 9 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$;

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde cada grupo cíclico (a-i), (a-ii), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.27C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3, 4, 5 o 6 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo de C_{3-6});

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 miembros y monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$;

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde cada grupo cíclico (a-i), (a-ii), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.27D Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un

grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3, 4, 5 o 6 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo de C_{3-6}) no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; $N(Hyd^1)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$); $O\text{-}Hyd^1$ (por ejemplo, metoxi); $-C(=O)\text{-}Hyd'$ (por ejemplo, -C(=O)-metilo); $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd'$ (por ejemplo, $-C(=O)\text{-}O\text{-}^tBu$) y Hyd^1 (por ejemplo, metilo, iso-propilo); donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo;

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 miembros y monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$ no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de oxo; $O\text{-}Hyd^1$ (por ejemplo, metoxi); y Hyd^1 (por ejemplo, metilo, etilo); donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4};

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo no sustituidos.

1.28 Un compuesto según la realización 1.27 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 7 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo);

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 7 miembros y grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 9 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$;

(b) grupos heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde cada grupo cíclico (a-i), (a-ii), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd'$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd'$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.26 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$; y

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S;

en donde cada grupo cíclico (a-ii) y (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd'$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd'$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28B Un compuesto según la realización 1.28A en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo de oxígeno; y

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un miembro del anillo del heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S;

en donde cada grupo cíclico (a-ii) y (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd'$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd'$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28C Un compuesto según la realización 1.28B en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 5 a 6 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo de oxígeno;

(b-i) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros que contienen 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno; y

(b-ii) grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno;

en donde cada grupo cíclico (a-ii) y (b-i) y (b-ii) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-$Hyd^{'}$; -C(=O)-O-$Hyd^{'}$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28D Un compuesto según la realización 1.28B en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo de oxígeno; en donde cada grupo cíclico (a-ii) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-$Hyd^{'}$; -C(=O)-O-$Hyd^{'}$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28E Un compuesto según la realización 1.28D en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo de oxígeno; en donde cada grupo cíclico (a-ii) y (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de oxo; flúor; y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28F Un compuesto según la reivindicación 1.28B en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un miembro del anillo del heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S;

en donde cada grupo cíclico (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28G Un compuesto según la realización 1.28B en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno;

en donde cada grupo cíclico (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-$Hyd^{'}$; -C(=O)-O-$Hyd^{'}$ y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.28H Un compuesto según la realización 1.28G en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de nitrógeno;

en donde cada grupo cíclico (b) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.29 Un compuesto según la realización 1.28 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 7 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo) que están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.30 Un compuesto según la realización 1.29 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-i) grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos de 4 a 6 miembros (por ejemplo, grupos cicloalquilo) que están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.31 Un compuesto según la realización 1.30 en donde el grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 4 a 6 miembros es un grupo cicloalquilo de 4 a 6 miembros que está no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.32 Un compuesto según la realización 1.30 en donde el grupo cicloalquilo de 4 a 6 miembros se selecciona de grupos ciclobutilo y ciclohexilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.32A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.32 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes en R^1.

1.32B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.32 en donde 0 sustituyentes R^6 están presentes en R^1.

1.32C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.32 en donde 1 sustituyente R^6 está presente en R^1.

1.32D Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12 y 1.23 a 1.32 en donde 2 sustituyentes R^6 están presentes en R^1.

1.33 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.28 a 1.32 en donde los grupos carbocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; y Hyd^1.

1.34 Un compuesto según la realización 1.33 en donde los grupos carbocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; metoxi y metilo; por ejemplo, en donde los grupos carbocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 sustituyente R^6 seleccionado de hidroxi y metoxi.

1.35 Un compuesto la realización 1.27 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 7 miembros y grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 9 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$ y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.36 Un compuesto según la realización 1.35 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$ y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27 o la realización 1.28.

1.36A Un compuesto según la realización 1.36 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27 o la realización 1.28.

1.36B Un compuesto según la realización 1.36 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27 o la realización 1.28.

1.36C Un compuesto según la realización 1.36 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de grupos oxetano, tetrahidrofurano, oxano, oxaspiro[3.3]heptano, azetidina, pirrolidina y piperidina.

1.37 Un compuesto según la realización 1.36 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos (por ejemplo, saturados) de 4 a 6 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$ y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.38 Un compuesto según la realización 1.37 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos saturados de 4 a 6 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.39 Un compuesto según la realización 1.38 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos saturados de 4 a 6 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, y N y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.40 Un compuesto según la realización 1.39 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de grupos oxetano, tetrahidrofurano, oxano, azetidina, pirrolidina y piperidina, estando cada uno de los cuales no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.41 Un compuesto según la realización 1.40 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de grupos oxetano, tetrahidrofurano, oxano, azetidina y piperidina, estando cada uno de los cuales no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.42 Un compuesto según la realización 1.40 en donde Cyc^1 es un grupo oxano que está no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.43 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.36 a 1.42 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.44 Un compuesto según la realización 1.43 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo).

1.45 Un compuesto según la realización 1.44 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de-C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo saturado de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo).

1.46 Un compuesto según la realización 1.45 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de alquilo de C_{1-4} tal como metilo; alcanoilo de C_{1-4} tal como acetilo; y alcoxicarbonilo de C_{1-4} tal como *terc*-butoxicarbonilo.

1.47 Un compuesto según la realización 1.46 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes del grupo alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo) R^6 o por un único sustituyente seleccionado de alcanoilo de C_{1-4} (por ejemplo, acetilo); y alcoxicarbonilo de C_{1-4} (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo).

1.48 Un compuesto según la realización 1.47 en donde los grupos heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes del grupo metilo R^6.

1.49 Un compuesto según la realización 1.47, en donde los grupos heterocíclicos no están sustituidos.

1.50 Un compuesto según la realización 1.27 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 9 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S y $S(O)_2$ y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.51 Un compuesto según la realización 1.50 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 9 miembros, en donde los grupos heterocíclicos contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.52 Un compuesto según la realización 1.51 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(a-ii) grupos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 9 miembros, en donde los grupos heterocíclicos son grupos espirobicíclicos o bicíclicos puenteados que contienen 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N y están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.53 Un compuesto según la realización 1.52 en donde Cyc^1 es un grupo heterocíclico bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que contiene 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.54 Un compuesto según la realización 1.53, en donde el grupo heterocíclico es un grupo oxabiciclo[3.2.1]octano.

1.55 Un compuesto según la realización 1.52 en donde Cyc^1 es un grupo heterocíclico espirobicíclico de 7 a 9 miembros que contiene 1 miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico no sustituido o sustituido como se define en la reivindicación 1.27.

1.56 Un compuesto según la realización 1.55, en donde el grupo heterocíclico es un grupo oxaspiro[3.3]heptano.

1.57 Un compuesto según la realización 1.27 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y

(c) grupos fenilo;

en donde los grupos heteroarilo y los grupos fenilo están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.58 Un compuesto según la realización 1.57 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S;

en donde los grupos heteroarilo están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.59 Un compuesto según la realización 1.58 en donde los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros se seleccionan de pirazol y piridina, estando cada uno no sustituido o sustituido como se define en la realización 1.27.

1.60 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.57 a 1.59 en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.61 Un compuesto según la realización 1.60 en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y metoxi.

1.62 Un compuesto según la realización 1.61 en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de O-Hyd^1; y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo).

1.63 Un compuesto según la realización 1.61 en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^6 seleccionados de Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo).

1.64 Un compuesto según la realización 1.61 en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes de grupo alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo) R^6.

1.65 Un compuesto según la realización 1.27 en donde Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de:

(c) grupos fenilo;

en donde los grupos fenilo están no sustituidos o sustituidos como se define en la realización 1.27.

1.66 Un compuesto según la realización 1.65, en donde los grupos fenilo no están sustituidos.

1.67 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.13, 1.23 a 1.32, 1.35 a 1.41, 1.50 a 1.59 y 1.65 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; oxo; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.67A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.13, 1.23 a 1.32, 1.35 a 1.41, 1.50 a 1.59 y 1.65 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; oxo; flúor; amino; NH(Hyd^1); N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.67B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.13, 1.23 a 1.32, 1.35 a 1.41, 1.50 a 1.59 y 1.65 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; oxo; flúor; N(Hyd^1)$_2$ (por ejemplo, -NMe$_2$); O-Hyd^1 (por ejemplo, metoxi); -C(=O)-Hyd^1 (por ejemplo, -C(=O)-metilo); -C(=O)-O-Hyd^1 (por ejemplo, -C(=O)-O-^{t}Bu) y Hyd^1 (por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo); donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

1.68 Un compuesto según la realización 1.67 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; flúor; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo y metoxi.

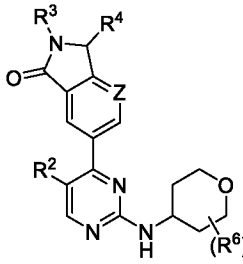
1.69 Un compuesto según la realización 1.68 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente seleccionados de hidroxilo y metoxi.

1.70 Un compuesto según la realización 1.69 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y metoxi.

1.71 Un compuesto según la realización 1.70 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un grupo hidrocarburo de C_{1-3} saturado tal como un grupo alquilo o ciclopropilo).

1.72 Un compuesto según la realización 1.71 en donde 0, 1 o 2 sustituyentes R^6 están presentes y se seleccionan de hidroxi; metilo; metoxi; acetilo, y *terc*-butoxicarbonilo.

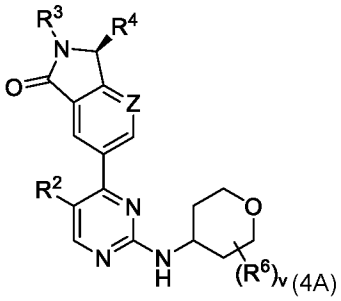
1.73 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.7, 1.42 a 1.49 y 1.67 a 1.72, que tiene la fórmula general



(4)

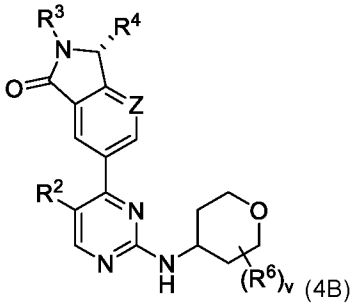
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y Z son como se define en una cualquiera de las realizaciones 1.0, 1.7, 1.42 a 1.49 y 1.67 a 1.72; y v es 0, 1, 2 o 3.

1.73A Un compuesto según la realización 1.73 que tiene la estructura (4A):



(4A)

1.73B Un compuesto según la realización 1.73 que tiene la estructura (4B):



(4B)

1.74 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 0, 1 o 2.

1.75 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 0 o 1.

1.76 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 0.

1.77 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 1.

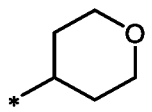
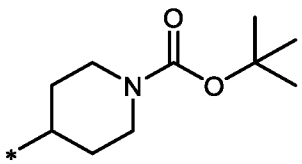
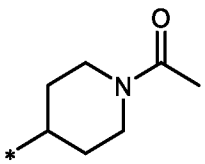
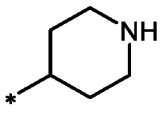
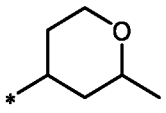
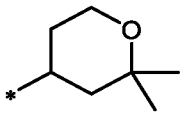
1.78 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 2.

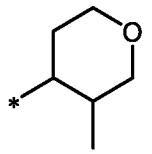
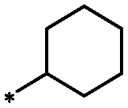
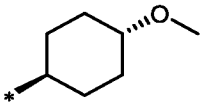
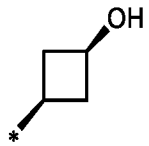
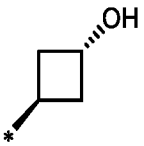
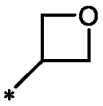
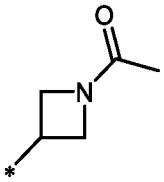
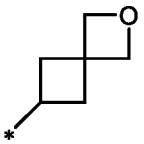
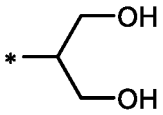
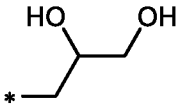
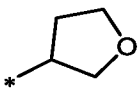
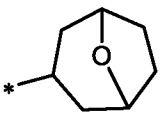
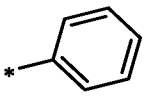
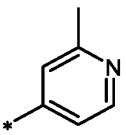
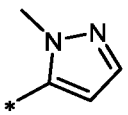
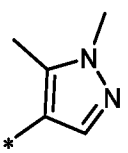
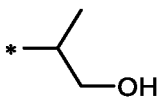
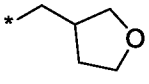
1.79 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.73 a 1.73B, en donde v es 3.

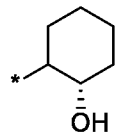
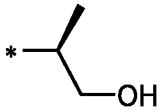
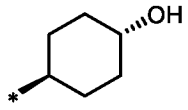
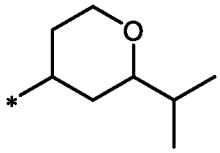
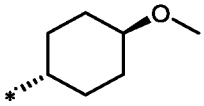
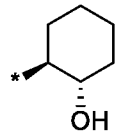
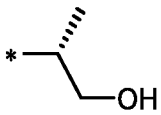
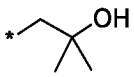
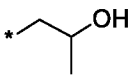
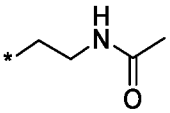
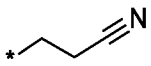
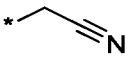
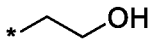
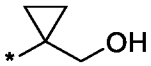
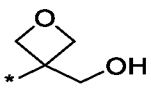
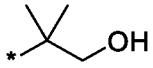
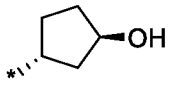
1.80 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.79 en donde R^1 se selecciona de los grupos AA a ACI en la Tabla 1 a continuación, donde* marca el punto de conexión al átomo de N.

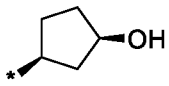
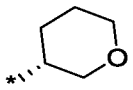
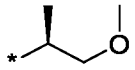
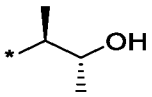
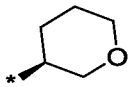
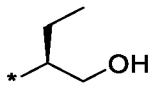
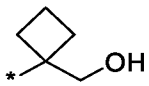
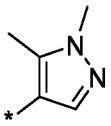
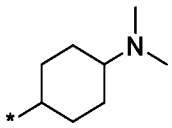
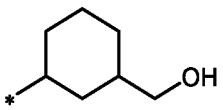
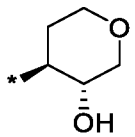
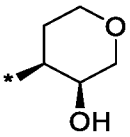
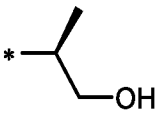
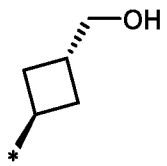
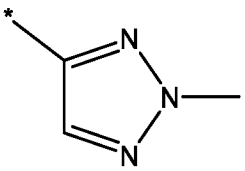
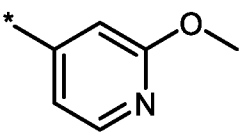
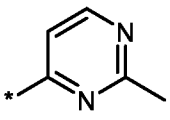
1.80A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.79 en donde R^1 se selecciona de los grupos AA a ABI en la Tabla 1 a continuación, donde * marca el punto de conexión al átomo de N.

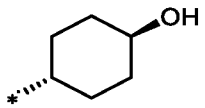
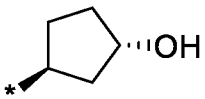
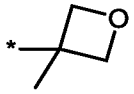
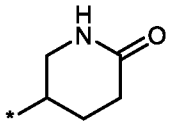
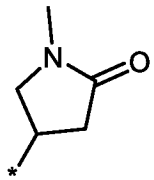
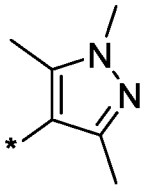
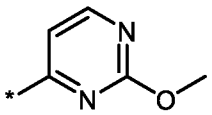
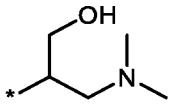
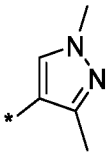
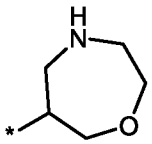
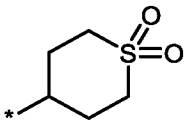
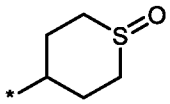
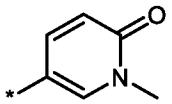
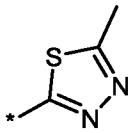
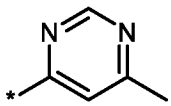
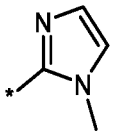
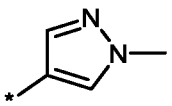
Tabla 1

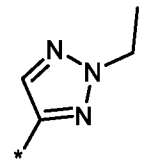
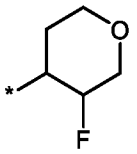
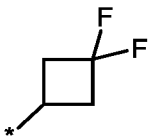
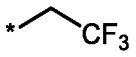
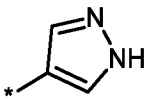
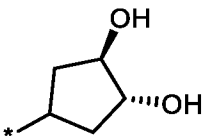
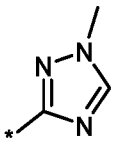
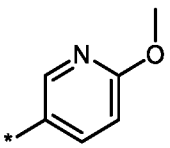
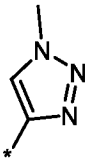
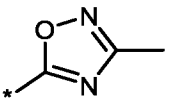
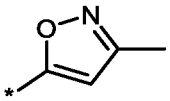
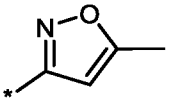
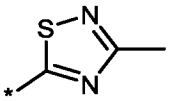
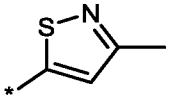
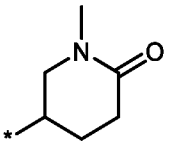
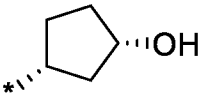
 AA	 AB	 AC
 AD	 AE	 AF

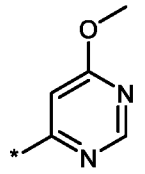
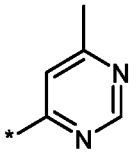
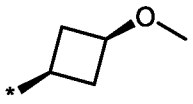
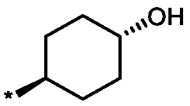
 AG	 AH	 AI
 AJ	 AK	 AL
 AM	 AN	 AO
 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
	 AZ	 AAA

AY		
 AAB	 AAC	 AAD
 AAE	 AAF	 AAG
 AAH	 AAI	 AAJ
 AAK	 AAL	 AAM
 AAN	 AAO	 AAP
 AAQ	 AAR	 AAS

 AAT	 AAU	 AAV
 AAW	 AAX	 AAY
 AAZ	 ABA	 ABB
 ABC	 ABD	 ABE
 ABF	 ABG	 ABH
 ABI	 ABJ	 ABK

 ABL	 ABM	 ABN
 ABO	 ABP	 ABQ
 ABR	 ABS	 ABT
 ABU	 ABV	 ABW
 ABX	 ABY	 ABZ
 ACA	 ACB	 ACC

 ACD	 ACE	 ACF
 ACG	 ACH	 ACI
 ACJ	 ACK	 ACL
 ACM	 ACN	 ACO
 ACP	 ACQ	 ACR
 ACS	 ACT	 ACU

 ACV	 ACW	 ACX
 ACY		

1.81 Un compuesto según la realización 1.80A en donde R1 se selecciona de los grupos AA, AE, AF, AG y AY en la Tabla 1.

1.81A Un compuesto según la realización 1.80A en donde R1 se selecciona de los grupos AA, AE, AF, AG, AY, AAC, AAF y ABI en la Tabla 1.

1.81B Un compuesto según la realización 1.80 en donde R1 se selecciona de los grupos AA, ABJ y ABK en la Tabla 1.

1.82 Un compuesto según la realización 1.81 en donde R1 es el grupo AA en la Tabla 1.

1.82A Un compuesto según la realización 1.81A en donde R^1 es el grupo ABI en la Tabla 1.

1.82B Un compuesto según la realización 1.81B en donde R^1 es el grupo ABJ en la Tabla 1.

1.82C Un compuesto según la realización 1.81B en donde R^1 es el grupo ABK en la Tabla 1.

1.83 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.82, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

1.83A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.82, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

1.84 Un compuesto según la realización 1.83 en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; alquilo de C_{1-3}; alquenilo de C_{2-3}; ciclopropilo; y trifluorometilo.

1.84A Un compuesto según la realización 1.83 en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; alquilo de C_{1-3}; alquenilo de C_{2-3}; ciclopropilo; y trifluorometilo.

1.85 Un compuesto según la realización 1.84 en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; metilo; etilo; isopropilo; vinilo; isopropenilo; ciclopropilo; y trifluorometilo.

1.85A Un compuesto según la realización 1.84A en donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; metilo; etilo; isopropilo; vinilo; isopropenilo; ciclopropilo; y trifluorometilo.

1.86 Un compuesto según la realización 1.84 en donde R^2 se selecciona de flúor; cloro; etilo; isopropilo; vinilo; isopropenilo; ciclopropilo; y trifluorometilo.

1.86A Un compuesto según la realización 1.84A en donde R^2 se selecciona de flúor; cloro; bromo; etilo; isopropilo; vinilo; isopropenilo; ciclopropilo; y trifluorometilo.

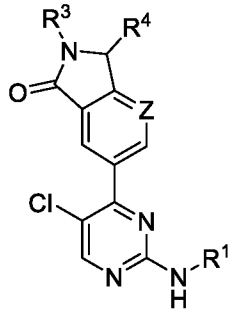
1.87 Un compuesto según la realización 1.84 en donde R^2 se selecciona de cloro; isopropilo; vinilo; isopropenilo y ciclopropilo.

1.87A Un compuesto según la realización 1.84A en donde R^2 se selecciona de cloro; bromo; isopropilo; vinilo; isopropenilo y ciclopropilo.

1.88 Un compuesto según la realización 1.84, en donde R^2 es cloro.

1.88A Un compuesto según la realización 1.84A, en donde R^2 es bromo.

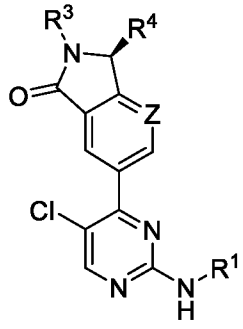
1.89 Un compuesto según la realización 1.88 que tiene la fórmula general (5):



(5)

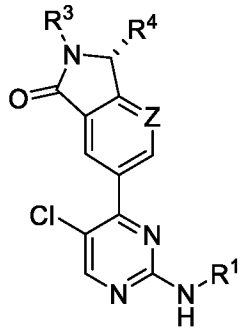
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.89A Un compuesto según la realización 1.89 que tiene la estructura (5A):



(5A)

1.89B Un compuesto según la realización 1.89 que tiene la estructura (5B):



(5B)

1.90 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.89B, en donde Z es CR^z.

1.91 Un compuesto según la realización 1.90 en donde R^Z se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; metilo; hidroximetilo y metoximetilo.

1.92 Un compuesto según la realización 1.91 en donde R^Z se selecciona de hidrógeno y flúor.

1.93 Un compuesto según la realización 1.92, en donde R^Z es hidrógeno.

1.94 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.89, en donde Z es N.

1.95 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.94 en donde R^4 se selecciona de hidrógeno y alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, metilamino, dimetilamino, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico se selecciona de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metil-piperazina, morfolina y tiomorfolina.

1.96 Un compuesto según la realización 1.95 en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$; $-(CH_2)_2OH$; $-(CH_2)_2OCH_3$; y $-(CH_2)_2NH_2$.

1.97 Un compuesto según la realización 1.95 en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, $-CH_2OH$ y $-(CH_2)_2OH$.

1.98 Un compuesto según la realización 1.97, en donde R^4 es hidrógeno.

1.99 Un compuesto según la realización 1.97, en donde R^4 es metilo.

1.100 Un compuesto según la realización 1.97, en donde R^4 es $-CH_2OH$.

1.101 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100, en donde R^3 es hidrógeno.

1.102 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 en donde R^3 es un grupo L^1-R^7; y L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2, Alk^2-O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi o flúor.

1.103 Un compuesto según la realización 1.102, en donde L^1 es un enlace.

1.104 Un compuesto según la realización 1.102, en donde L^1 es un grupo Alk^2.

1.105 Un compuesto según la realización 1.102, en donde L^1 es un grupo Alk^2-O.

1.106 Un compuesto según la realización 1.102, en donde L^1 es Alk^2-C(=O).

1.106A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.102 y 1.104 a 1.106, en donde Alk^2 se selecciona de un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo.

1.107 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.102 y 1.104 a 1.106, en donde Alk^2 se selecciona de un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4}.

1.107A Un compuesto según la realización 1.106A, en donde Alk^2 se selecciona de un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo.

1.108 Un compuesto según la realización 1.107, en donde Alk^2 se selecciona de un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-3}.

1.108A Un compuesto según la realización 1.107A en donde Alk^2 se selecciona de CH_2, $CH(CH_3)$, $CH(CH_2OH)$ y $CH(CH_2CH_3)$.

1.109 Un compuesto según la realización 1.108 en donde Alk^2 se selecciona de CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$ y $C(CH_3)_2$.

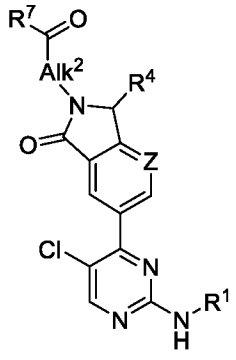
1.109A Un compuesto según la realización 1.109 en donde Alk^2 se selecciona de CH_2 y $CH(CH_3)$.

1.110 Un compuesto según la realización 1.109, en donde Alk^2 es CH_2.

1.110A Un compuesto según la realización 1.109, en donde Alk^2 es $CH(CH_3)$.

1.110B Un compuesto según la realización 1.108A, en donde Alk^2 es $CH(CH_2OH)$.

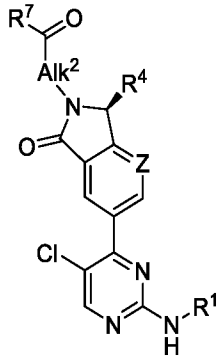
1.111 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.106 a 1.110, que tiene la fórmula general (6):



(6)

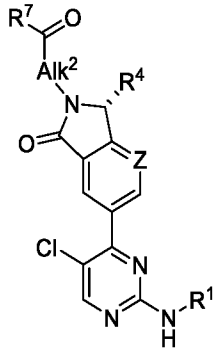
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.111A Un compuesto según la realización 1.111 que tiene la estructura (6A):



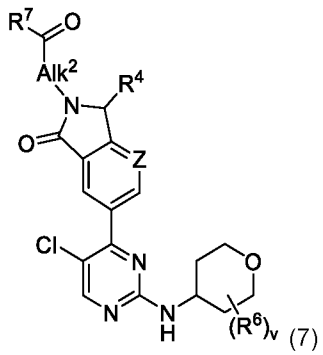
(6A)

1.111B Un compuesto según la realización 1.111 que tiene la estructura (6B):



(6B)

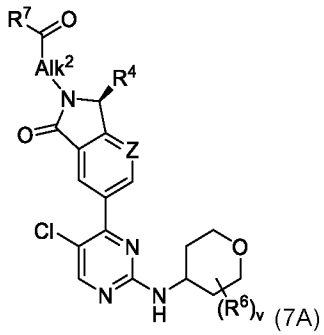
1.112 Un compuesto según la realización 1.111 que tiene la fórmula general (7):



(7)

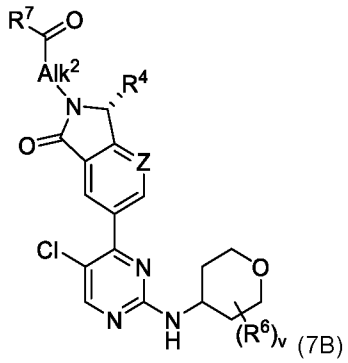
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.112A Un compuesto según la realización 1.112 que tiene la fórmula (7A):



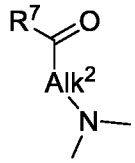
(7A)

1.112B Un compuesto según la realización 1.112 que tiene la fórmula (7B):

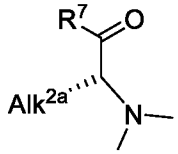


(7B)

1.112C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.111 a 1.112B en donde el resto:

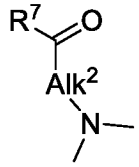


tiene la estructura:

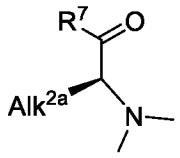


donde Alk^{2a} es el resto de Alk^{2}.

1.112D Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.111 a 1.112B en donde el resto:



tiene la estructura:



donde Alk^{2a} es el resto de Alk^2.

1.112E Un compuesto según la realización 1.112C o 1.112D en donde Alk^{2a} se selecciona de hidrógeno y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi.

1.112F Un compuesto según la realización 1.112E en donde Alk^{2a} se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.112G Un compuesto según la realización 1.112F en donde Alk^{2a} es hidrógeno.

1.112H Un compuesto según la realización 1.112E en donde Alk^{2a} es metilo.

1.113 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.112H, en donde R^7 se selecciona de:

- NR^8R^9;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico se une a través de un miembro del anillo de carbono del mismo a L', y en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}.

1.114 Un compuesto según la realización 1.113 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico se une a través de un miembro del anillo de carbono del mismo a L', y en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.115 Un compuesto según la realización 1.114 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico se une a través de un miembro del anillo de carbono del mismo a L', y en donde el grupo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.116 Un compuesto según la realización 1.115 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico seleccionado de:

- grupos cicloalquilo de C_3-C_6;

- grupos fenilo;

- grupos heterocíclicos no aromáticos de 4-7 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y

- grupos heteroarilo de 5-6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S;

estando cada uno de los grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.117 Un compuesto según la realización 1.116 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico seleccionado de:

- grupos cicloalquilo de C_3-C_6;
- grupos fenilo;
- grupos heterocíclicos no aromáticos de 4-7 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y
- grupos heteroarilo de 5-6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S;

estando cada uno de los grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.118 Un compuesto según la realización 1.117 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico seleccionado de:

- grupos cicloalquilo de C_3-C_6;
- grupos heterocíclicos no aromáticos de 4-6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y
- grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S;

estando cada uno de los grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.119 Un compuesto según la realización 1.118 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico seleccionado de:

- grupos cicloalquilo de C_3-C_5;
- grupos heterocíclicos no aromáticos de 4-6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y
- grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N;

estando cada uno de los grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.120 Un compuesto según la realización 1.119 en donde R^7 es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico seleccionado de ciclopropilo; ciclopentano; oxetano; tetrahidrofurano; pirrolidina; pirrolidona; piperidona; isoxazol; oxadiazol y triazol; estando cada uno de los grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.121 Un compuesto según la realización 1.113 en donde R^7 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}.

1.122 Un compuesto según la realización 1.121 en donde R^7 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}.

1.123 Un compuesto según la realización 1.122 en donde R^7 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo, de los cuales

0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O o NR^{11}.

1.124 Un compuesto según la realización 1.123 en donde R^7 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O o NR^{11}.

1.125 Un compuesto según la realización 1.123 en donde R^7 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O.

1.126 Un compuesto según la realización 1.113, en donde R^7 es un grupo NR^8R^9.

1.127 Un compuesto según la realización 1.126 en donde R^8 se selecciona de hidrógeno; alquilo de C_{1-4}; ciclobutilo; ciclopropilmetilo e hidroxi-alquilo de C_{2-4}.

1.128 Un compuesto según la realización 1.127 en donde R^8 se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; propilo; isopropilo; ciclopropilo; hidroxietilo e hidroxipropilo.

1.129 Un compuesto según la realización 1.128 en donde R^8 se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo e hidroxietilo.

1.130 Un compuesto según la realización 1.129 en donde R^8 se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.131 Un compuesto según la realización 1.130, en donde R^8 es hidrógeno.

1.132 Un compuesto según la realización 1.130, en donde R^8 es metilo.

1.133 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.126 a 1.131, donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.133A Un compuesto según la realización 1.133 en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.133B Un compuesto según la realización 1.133A en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.133C Un compuesto según la realización 1.133B en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.134 Un compuesto según la realización 1.131 o la realización 1.132, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.135 Un compuesto según la realización 1.134, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, estando el grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 10 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de O y N, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.136 Un compuesto según la realización 1.135, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 10 miembros del anillo, estando el grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 10 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.137 Un compuesto según la realización 1.136, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo carbocíclico monocíclico que tiene de 3 a 6 miembros del anillo, estando el grupo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo carbocíclico bicíclico que tiene de 7 a 10 miembros del anillo, estando el grupo carbocíclico bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 4 a 7 miembros de anillo, de los cuales 1 es un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.138 Un compuesto según la realización 1.137, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo carbocíclico no aromático monocíclico que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, estando el grupo carbocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo carbocíclico bicíclico que tiene de 7 a 10 miembros del anillo, siendo el grupo carbocíclico bicíclico no aromático o que contiene no más de un anillo aromático; estando el grupo carbocíclico bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 4 a 7 miembros de anillo, de los cuales 1 es un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.138A Un compuesto según la realización 1.138 en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.138B Un compuesto según la realización 1.138A en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.138C Un compuesto según la realización 1.138B en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0 o 1 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.139 Un compuesto según la realización 1.138, en donde R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo carbocíclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 miembros del anillo, estando el grupo carbocíclico saturado monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo carbocíclico bicíclico que tiene de 9 o 10 miembros del anillo, conteniendo el grupo carbocíclico bicíclico un anillo aromático y un anillo no aromático; estando el grupo carbocíclico bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 4 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 es un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; halógeno; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; fenilo; y grupos heterocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 es un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, y N, estando el grupo heterocíclico o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.139A Un compuesto según la realización 1.139 en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; fenilo; y grupos heterocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 es un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO_2 o NR^{11}.

1.139B Un compuesto según la realización 1.139A en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; fenilo; y grupos heterocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 es miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O y N, estando el grupo heterocíclico o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.139C Un compuesto según la realización 1.139B en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; fenilo; y piridilo, estando el grupo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.139D Un compuesto según la realización 1.139C en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

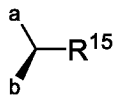
1.139E Un compuesto según la realización 1.139C en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} en donde R^{10} se selecciona de: flúor, cloro; hidroxi; oxo; ciano y OR^{12} en donde R^{12} es metilo, etilo, propilo, iso-propilo o ciclopropilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con flúor.

1.139F Un compuesto según la realización 1.139C en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{10} en donde R^{10} se selecciona de: flúor y OR^{12} en donde R^{12} es metilo, etilo, propilo, iso-propilo o ciclopropilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con flúor.

1.139G Un compuesto según la realización 1.139C en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{10} en donde R^{10} se selecciona de: flúor y OR^{12} en donde R^{12} es metilo, etilo, propilo, iso-propilo o ciclopropilo, estando ninguno sin sustituir.

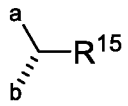
1.139H Un compuesto según la realización 1.139C en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-3} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; y fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{10} en donde R^{10} se selecciona de: flúor y OR^{12} en donde R^{12} es metilo no sustituido.

1.139J Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.133 a 1.139H en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado sustituido con un grupo carbocíclico o heterocíclico y opcionalmente un grupo hidroxilo, en donde el grupo hidrocarburo acíclico saturado tiene la estructura:



en donde R^{15} es alquilo de C_{1-3} o hidroxi-alquilo de C_{1-3}; "a" indica el punto de unión al grupo carbocíclico o heterocíclico y "b" indica el punto de unión al átomo de nitrógeno de NR^8R^9.

1.139K Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.133 a 1.139H en donde R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado sustituido con un grupo carbocíclico o heterocíclico y opcionalmente un grupo hidroxilo, en donde el grupo hidrocarburo acíclico saturado tiene la estructura:

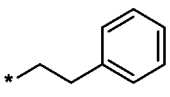
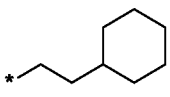
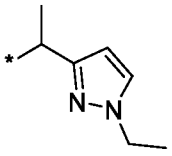
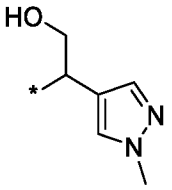
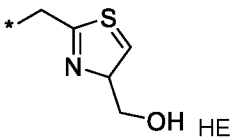
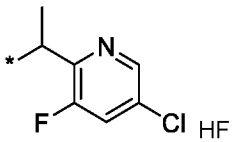
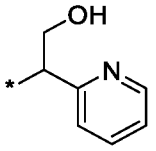
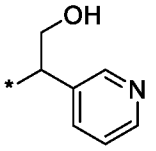
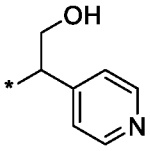
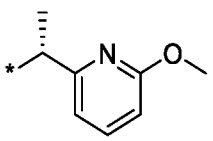
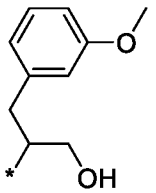
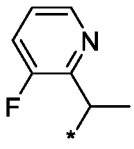
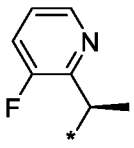
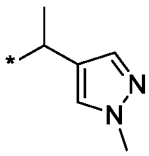
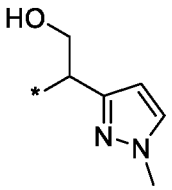
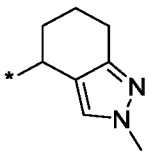


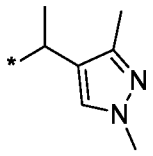
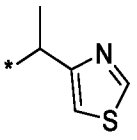
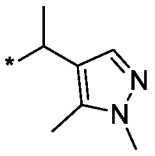
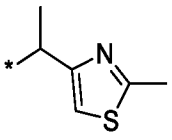
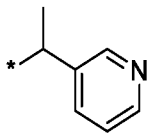
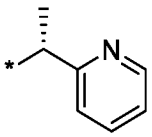
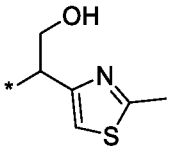
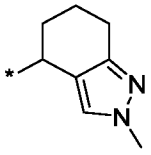
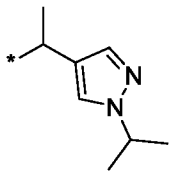
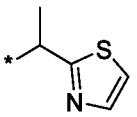
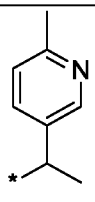
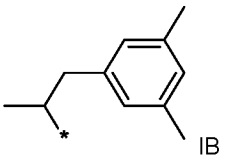
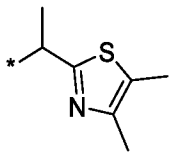
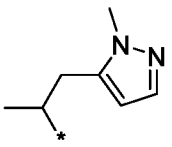
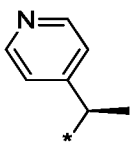
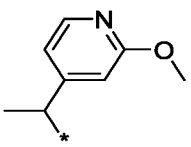
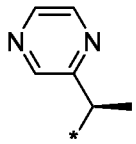
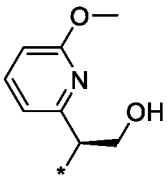
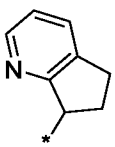
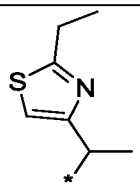
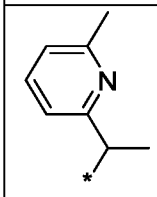
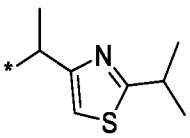
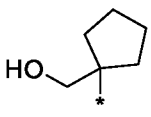
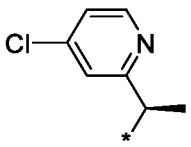
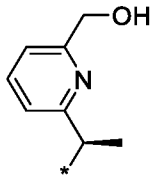
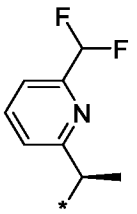
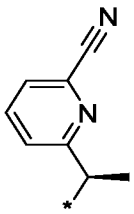
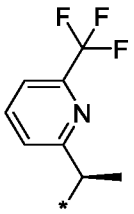
en donde R^{15} es alquilo de C_{1-3} o hidroxi-alquilo de C_{1-3}; "a" indica el punto de unión al grupo carbocíclico o heterocíclico y "b" indica el punto de unión al átomo de nitrógeno de NR^8R^9.

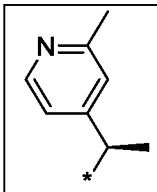
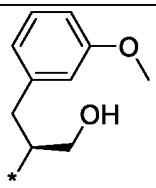
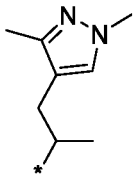
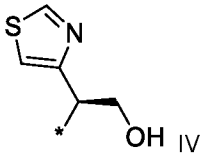
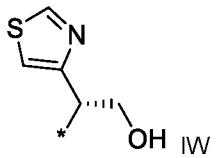
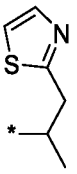
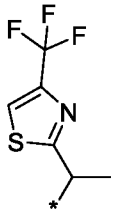
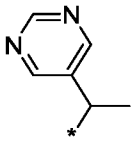
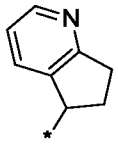
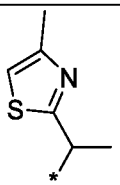
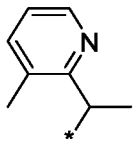
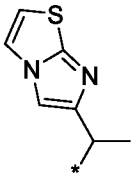
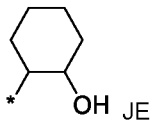
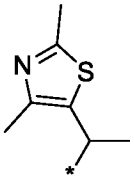
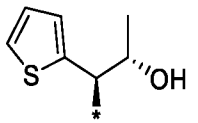
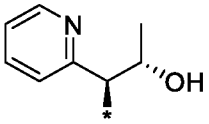
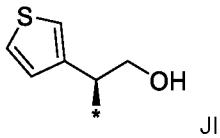
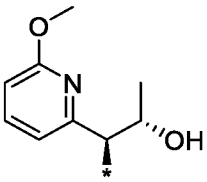
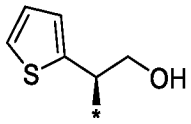
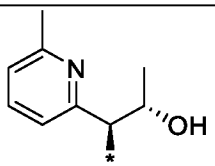
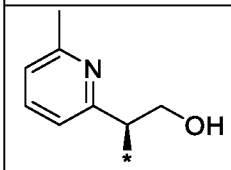
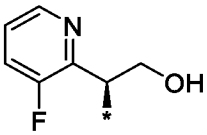
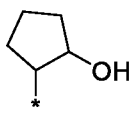
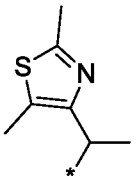
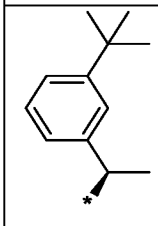
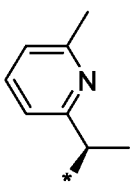
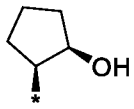
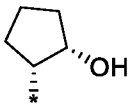
1.140 Un compuesto según la realización 1.139, en donde R^9 se selecciona de:

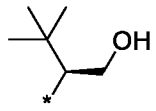
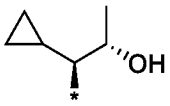
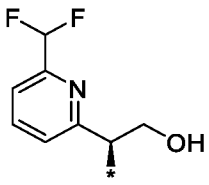
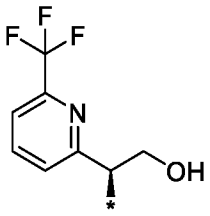
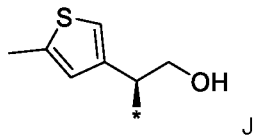
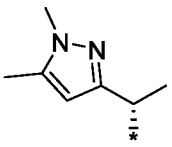
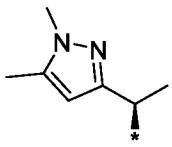
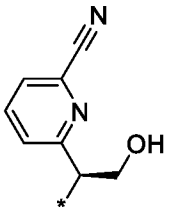
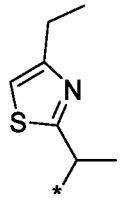
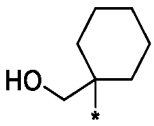
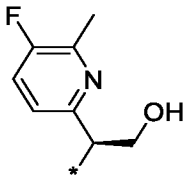
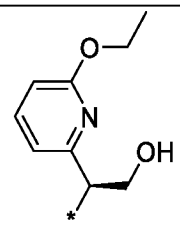
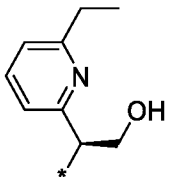
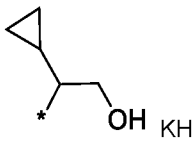
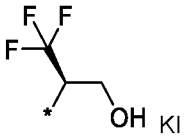
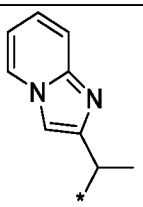
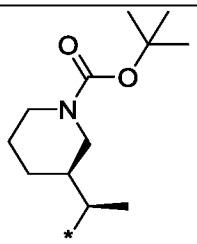
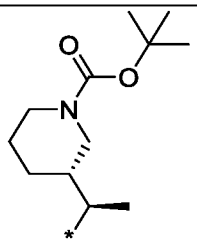
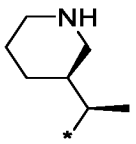
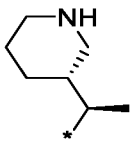
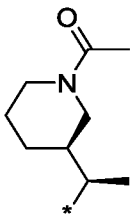
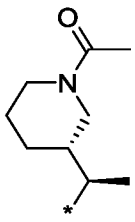
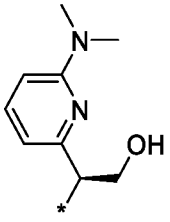
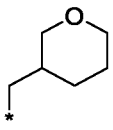
- hidrógeno;
- grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};
- indano y tetrahidronaftaleno, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};
- oxetano y oxanilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; halógeno; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; fenilo y oxetano; estando el grupo fenilo u oxetano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

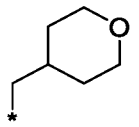
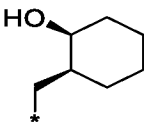
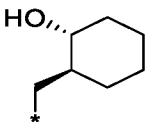
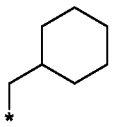
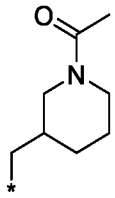
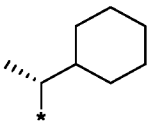
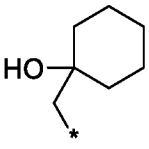
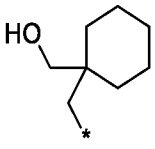
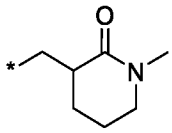
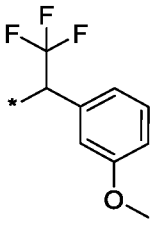
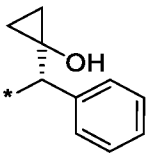
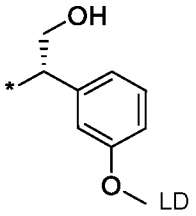
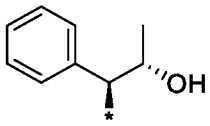
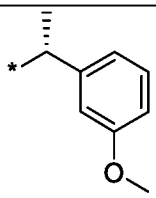
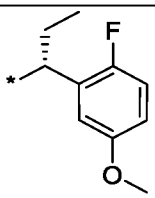
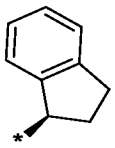
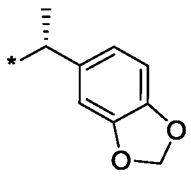
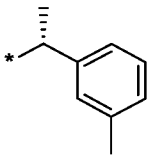
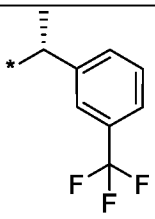
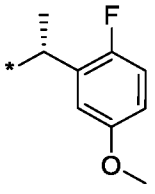
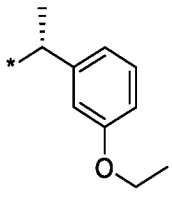
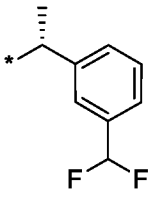
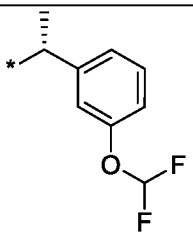
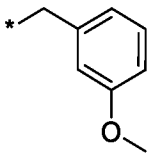
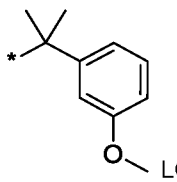
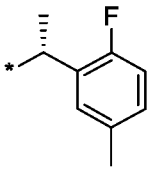
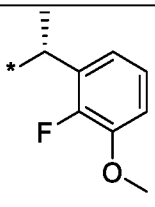
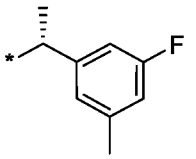
1.140A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.12=32 en donde R^9 se selecciona de los grupos HA a SX en la Tabla 3 a continuación, donde * marca el punto de unión al átomo de N.

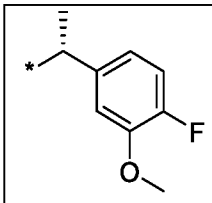
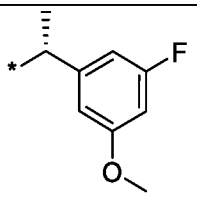
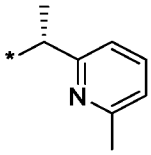
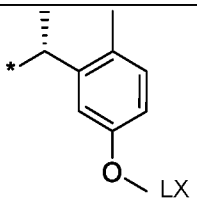
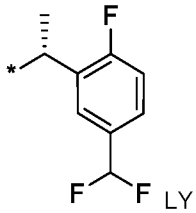
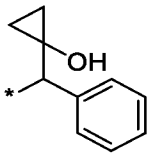
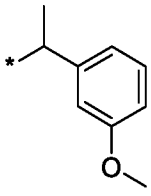
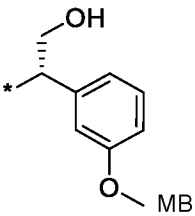
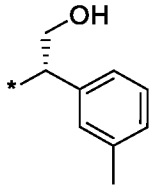
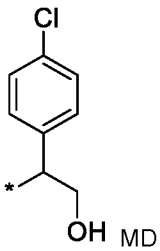
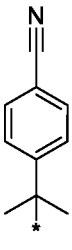
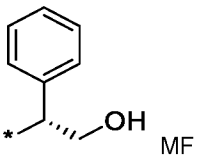
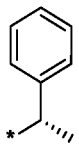
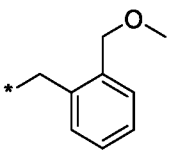
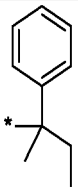
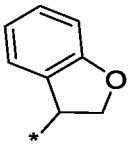
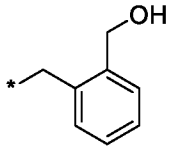
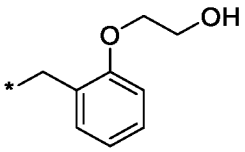
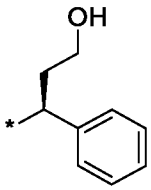
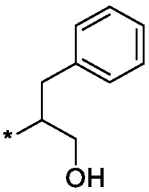
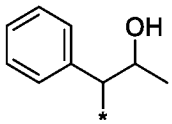
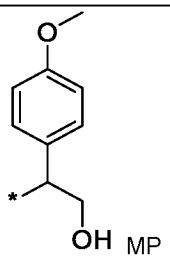
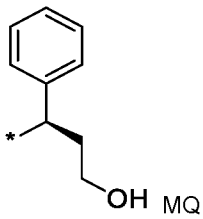
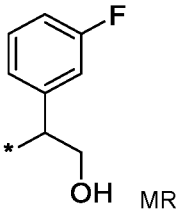
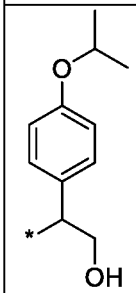
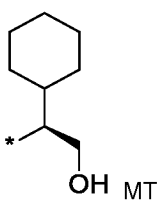
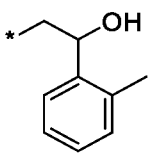
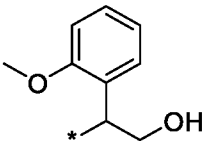
 HA	 HB	 HC	 HD
 HE	 HF	 HG	 HH
 HI	 HJ	 HK	 HL
 HM	 HN	 HO	 HP

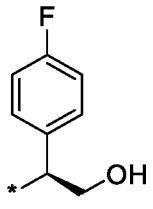
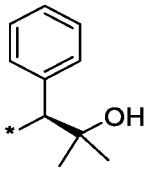
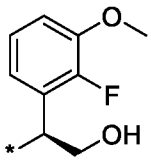
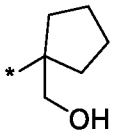
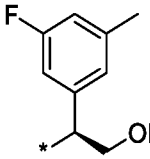
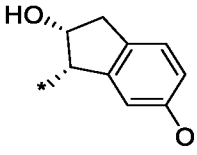
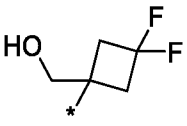
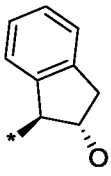
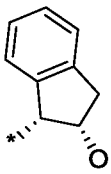
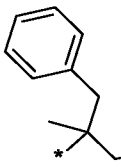
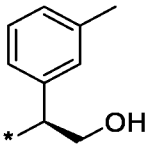
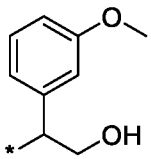
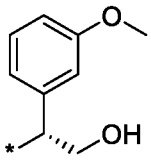
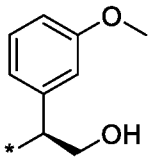
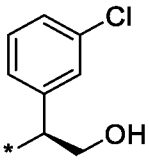
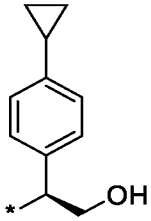
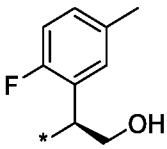
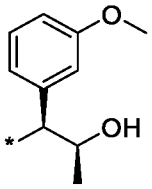
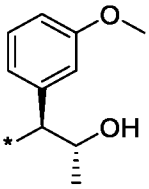
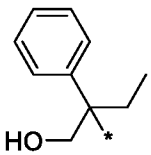
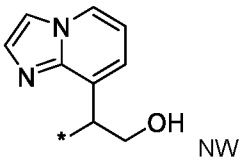
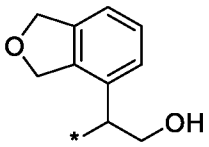
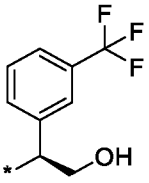
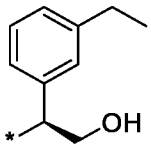
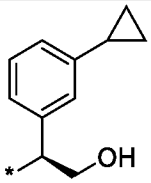
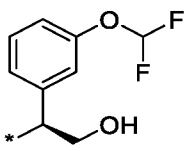
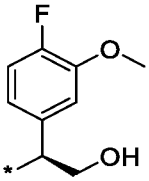
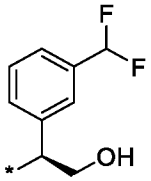
 HQ	 HR	 HS	 HT
 HU	 HV	 HW	 HX
 HY	 HZ	 IA	 IB
 IC	 ID	 IE	 IF
 IG	 IH	 II	 IJ
 IK	 IL	 IM	 IN
 IO	 IP	 IQ	 IR

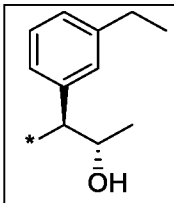
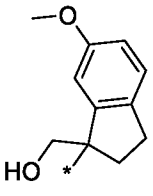
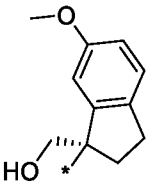
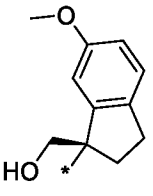
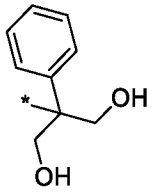
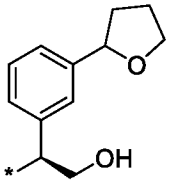
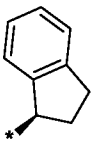
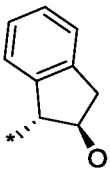
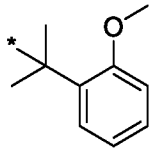
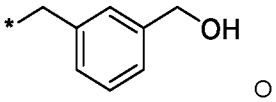
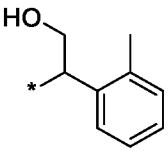
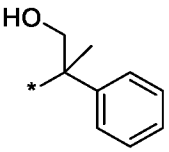
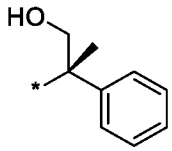
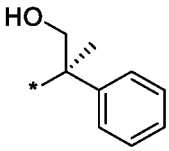
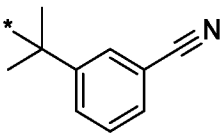
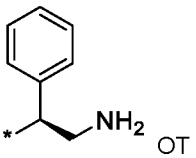
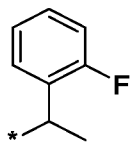
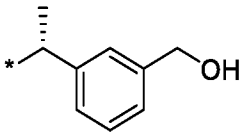
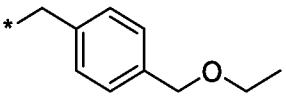
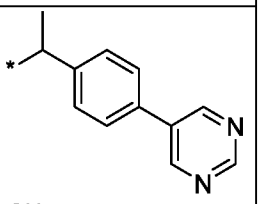
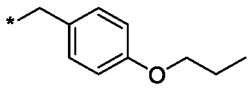
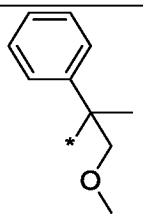
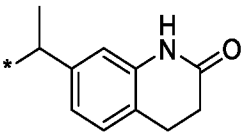
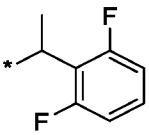
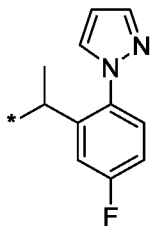
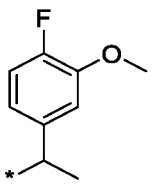
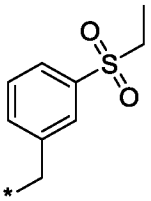
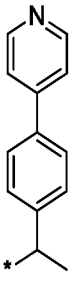
 IS	 IT	 IU	 IV
 IW	 IX	 IY	 IZ
 JA	 JB	 JC	 JD
 JE	 JF	 JG	 JH
 JI	 JJ	 JK	 JL
 JM	 JN	 JO	 JP
 JQ	 JR	 JS	 JT

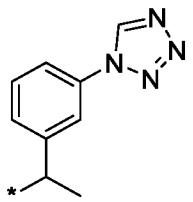
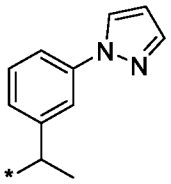
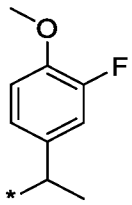
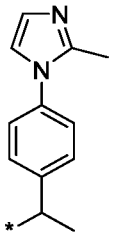
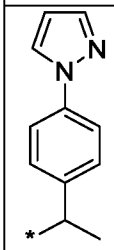
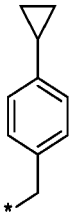
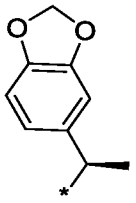
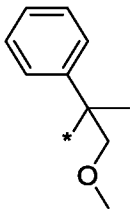
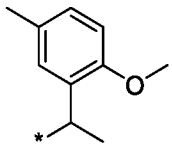
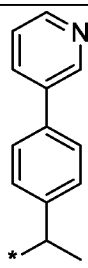
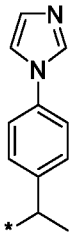
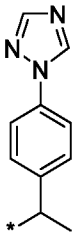
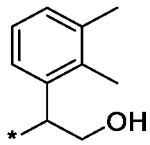
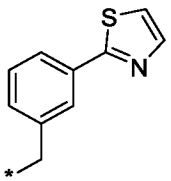
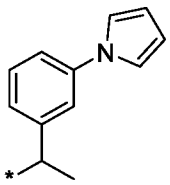
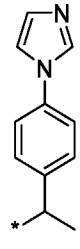
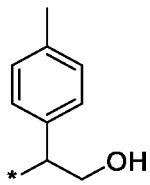
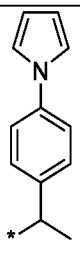
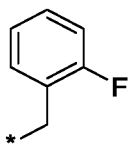
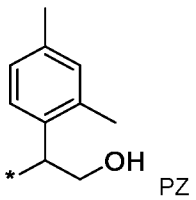
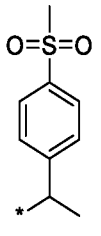
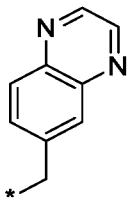
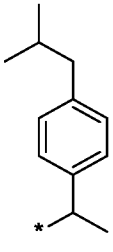
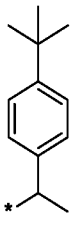
 JU	 JV	 JW	 JX
 Y J	 JZ	 KA	 KB
 KC	 KD	 KE	 KF
 KG	 KH	 KI	 KJ
 KK	 KL	 KM	 KN
 KO	 KP	 KQ	 KR

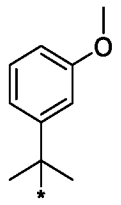
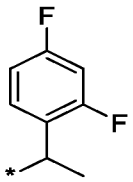
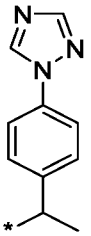
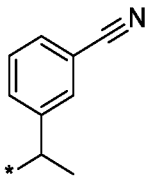
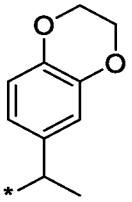
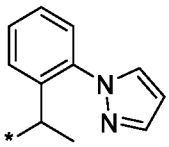
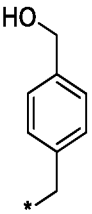
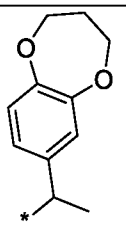
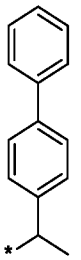
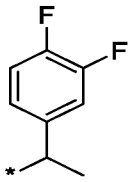
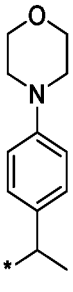
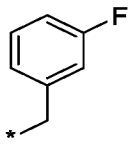
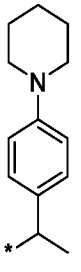
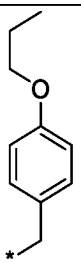
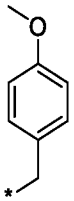
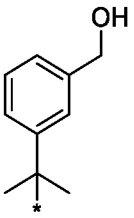
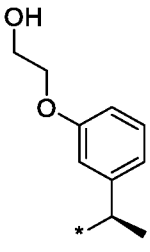
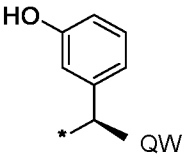
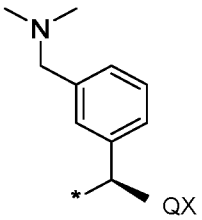
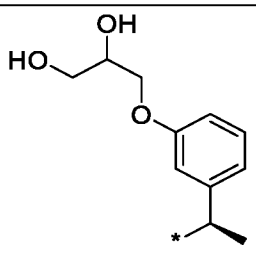
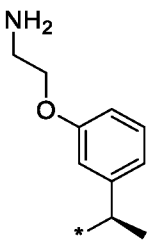
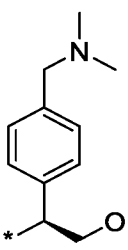
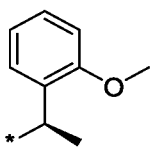
 KS	 KT	 KU	 KV
 KW	 KX	 KY	 KZ
 LA	 LB	 LC	 LD
 LE	 LF	 LG	 LH
 LI	 LJ	 LK	 LL
 LM	 LN	 LO	 LP
 LQ	 LR	 LS	 LT

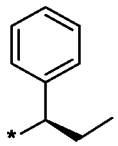
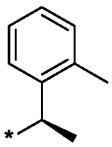
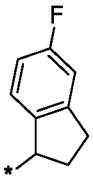
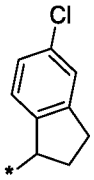
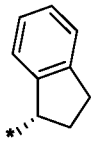
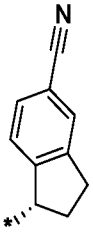
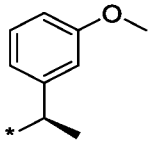
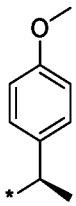
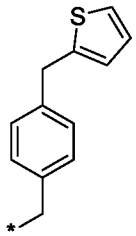
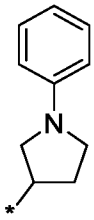
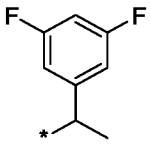
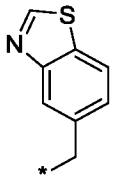
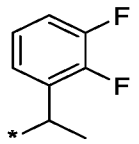
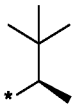
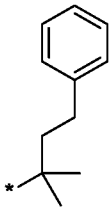
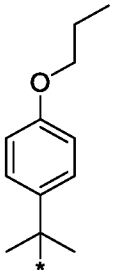
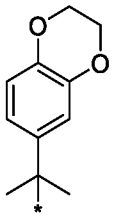
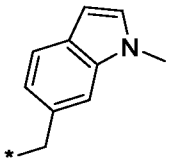
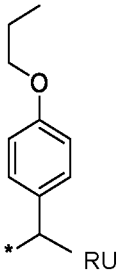
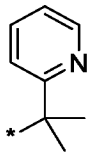
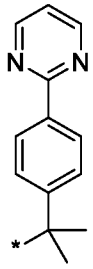
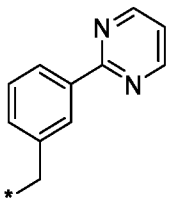
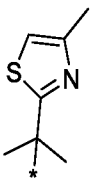
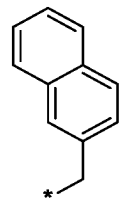
 LU	 LV	 LW	 LX
 LY	 LZ	 MA	 MB
 MC	 MD	 ME	 MF
 MG	 MH	 MI	 MJ
 MK	 ML	 MM	 MN
 MO	 MP	 MQ	 MR
 MS	 MT	 MU	 MV

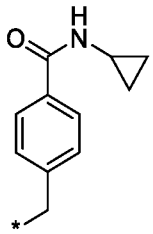
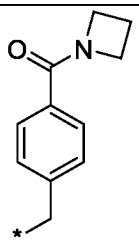
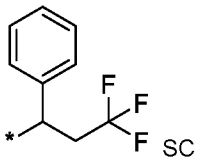
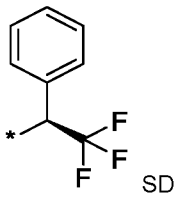
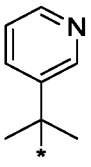
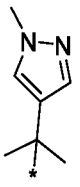
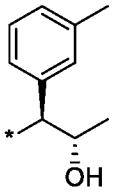
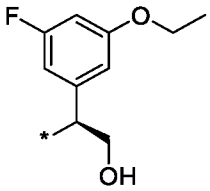
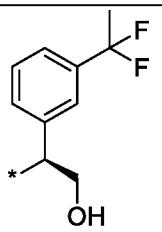
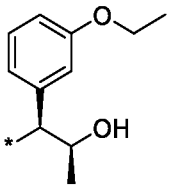
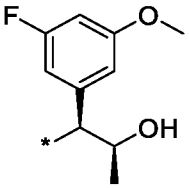
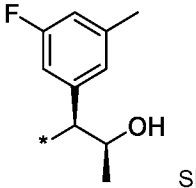
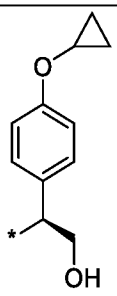
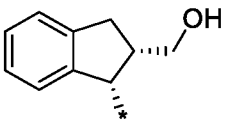
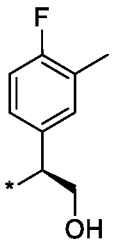
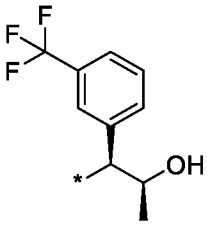
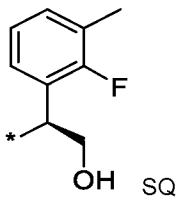
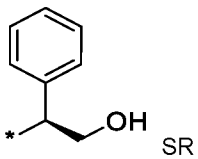
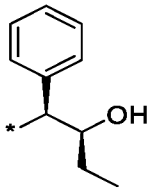
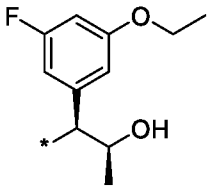
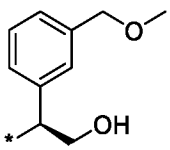
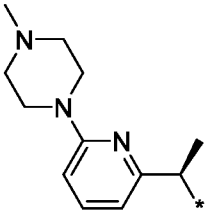
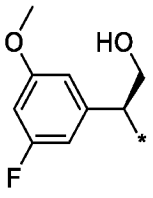
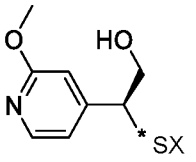
 MW	 MX	 MY	 MZ
 NA	 NB	 NC	 ND
 NE	 NF	 NG	 NH
 NO	 NP	 NQ	 NR
 NS	 NT	 NU	 NV
 NW	 NX	 NY	 NZ
 OA	 OB	 OC	 OD

 OE	 OF	 OG	 OH
 OI	 OJ	 OK	 OL
 OM	 N O	 OO	 OP
 OQ	 OR	 OS	 OT
 OU	 OV	 OW	 OX
 OY	 OZ	 PA	 PB
 PC	 PD	 PE	 PF

 PG	 PH	 PI	 PJ
 PK	 PL	 PM	 PN
 PO	 PP	 PQ	 PR
 PS	 PT	 PU	 PV
 PW	 PX	 PY	 PZ
 QA	 QB	 QC	 QD

 QE	 QF	 QG	 QH
 QI	 QJ	 QK	 QL
 QM	 QN	 QO	 QP
 QQ	 QR	 QS	 QT
 QU	 QV	 QW	 QX
 QY	 QZ	 RA	 RB

 RC	 RD	 RE	 RF
 RG	 RH	 RI	 RJ
 RK	 RL	 RM	 RN
 RO	 RP	 RQ	 RR
 RS	 RT	 RU	 RV
 RW	 RX	 RY	 RZ

 SA	 SB	 SC	 SD
 SE	 SF	 SG	 SH
 SI	 SJ	 SK	 SL
 SM	 SN	 SO	 SP
 SQ	 SR	 SS	 ST
 SU	 SV	 SW	 SX

1.140B Un compuesto según la realización 1.140A en donde R^9 se selecciona de los grupos IH, KQ, NG y NP en la Tabla 3, donde * marca el punto de unión al átomo de N.

1.140C Un compuesto según la realización 1.140A en donde R^9 se selecciona de los grupos SV, SW y SX en

la Tabla 3, en donde * marca el punto de unión al átomo de N.

1.140D Un compuesto según la realización 1.140B en donde R^9 es el grupo NG en la Tabla 3, donde * marca el punto de unión al átomo de N.

1.140E Un compuesto según la realización 1.140B en donde R^9 es el grupo SW en la Tabla 3, donde * marca el punto de unión al átomo de N.

1.141 Un compuesto según la realización 1.126 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.142 Un compuesto según la realización 1.141 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 11 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.143 Un compuesto según la realización 1.142 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 7 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

- grupos heterocíclicos bicíclicos no aromáticos que tienen de 7 a 10 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- grupos heterocíclicos bicíclicos que tienen de 7 a 11 miembros de anillo, siendo un anillo del grupo heterocíclico bicíclico aromático y siendo el otro anillo no aromático; en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.144 Un compuesto según la realización 1.143 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 7 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.145 Un compuesto según la realización 1.143 o la realización 1.144, en donde el grupo heterocíclico monocíclico es no aromático.

1.146 Un compuesto según la realización 1.145 en donde el grupo heterocíclico monocíclico se selecciona de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolino y piperazina, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.147 Un compuesto según la realización 1.143 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos bicíclicos no aromáticos que tienen de 7 a 10 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.148 Un compuesto según la realización 1.147 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos bicíclicos de puente, espirobicíclicos y bicíclicos fusionados no aromáticos que

tienen de 7 a 10 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 miembro del anillo del heteroátomo adicional seleccionado de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.149 Un compuesto según la realización 1.148 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos bicíclicos de puente, espirobicíclicos y bicíclicos fusionados no aromáticos que tienen de 7 a 10 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente no contiene miembros del anillo del heteroátomo adicionales; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.150 Un compuesto según la realización 1.149 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico no aromático seleccionado de anillos heterocíclicos bicíclicos fusionados 5.5; anillos heterocíclicos bicíclicos fusionados 5.6; espirociclopropilpiperidina; azabiciclo-heptanos; y azabicicloctanos; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.151 Un compuesto según la realización 1.141 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos bicíclicos fusionados que tienen de 7 a 11 miembros de anillo, siendo un anillo del grupo heterocíclico bicíclico fusionado aromático y siendo el otro anillo no aromático; en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.151A Un compuesto según la realización 1.141 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de:

- grupos heterocíclicos bicíclicos fusionados que tienen de 7 a 12 miembros de anillo, siendo un anillo del grupo heterocíclico bicíclico fusionado aromático y siendo el otro anillo no aromático; en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.152 Un compuesto según la realización 1.151 o la realización 1.51A en donde el anillo aromático del anillo heterocíclico bicíclico fusionado es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N y O.

1.153 Un compuesto según la realización 1.152 en donde el anillo aromático del anillo heterocíclico bicíclico fusionado es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de nitrógeno; por ejemplo, en donde el anillo aromático se selecciona de anillos de benceno, pirrol, piridina y pirimidina.

1.154 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.151 a 1.153 en donde el anillo no aromático se selecciona de anillos de 5, 6 o 7 miembros y anillos bicíclicos de puente, siempre que el número total de los miembros del anillo en el grupo heterocíclico no exceda los 11.

1.154 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.151 a 1.153 en donde el anillo no aromático se selecciona de anillos de 5, 6 o 7 miembros, siempre que el número total de los miembros del anillo en el grupo heterocíclico no exceda los 11.

1.155 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.151 a 1.154 en donde el átomo de nitrógeno de NR^8R^9 se localiza en al anillo no aromático.

1.156 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.151 a 1.154 en donde el anillo no aromático se selecciona de anillos de 5, 6 o 7 miembros que contienen un único miembro del anillo del heteroátomo de nitrógeno y anillos de 6 y 7 miembros que contienen un miembro del anillo del heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno.

1.157 Un compuesto según la realización 1.151 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de tetrahidroisoquinolina; tetrahidroquinolina; dihidroindol; dihidroisoindol; tetrahidrobenzacepina; pirimidinopiperidina; benzomorfolina y benzo-homomorfolina; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.157A Un compuesto según la realización 1.141 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de tetrahidroisoquinolina; tetrahidroquinolina; tetrahidronaftiridina; dihidroindol; dihidroisoindol; tetrahidroben-

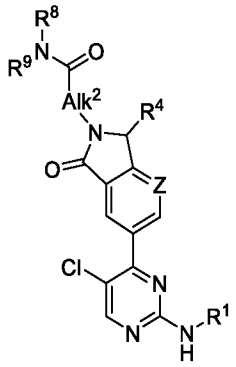
zacepina; pirimidinopiperidina; benzomorfolina; benzo-homomorfolina; azatriciclododecatrienilo; y tetrahidro-oxopirimidoacepina en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.158 Un compuesto según la realización 1.157 en donde NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico seleccionado de tetrahidroisoquinolina y tetrahidrobenzacepina; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.159 Un compuesto según la realización 1.158 en donde NR^8R^9 forma un grupo tetrahidroisoquinolina que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

1.160 Un compuesto según la realización 1.158 en donde NR^8R^9 forma un grupo tetrahidrobenzacepina que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}.

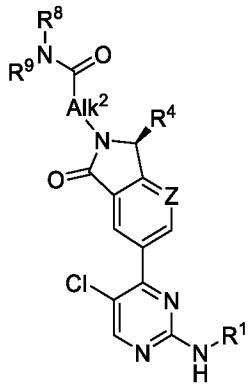
1.161 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.126 a 1.160, que tiene la fórmula general (8):



(8)

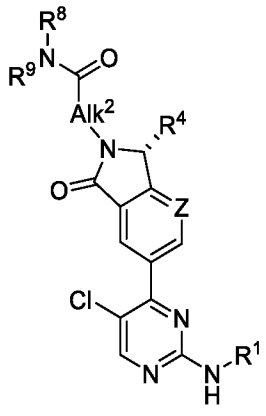
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1, R^4, R^8, R^9, Alk^2 y Z son como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

1.161A Un compuesto según la realización 1.161, en donde el compuesto tiene la estructura (8A):



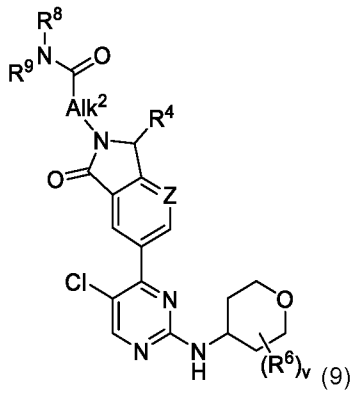
(8A)

1.161B Un compuesto según la realización 1.161, en donde el compuesto tiene la estructura (8B):



(8B)

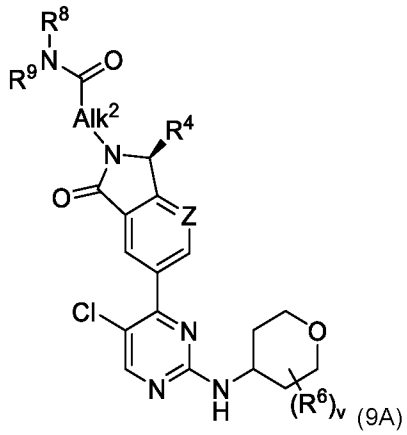
1.162 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.126 a 1.160, que tiene la fórmula general (9):



(9)

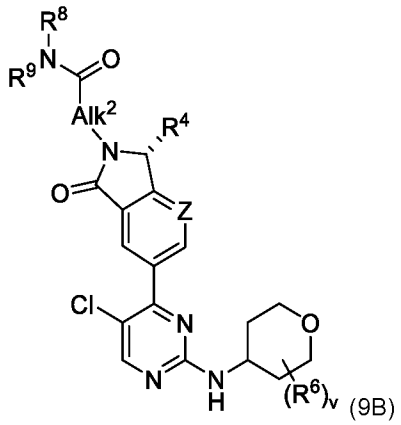
o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^4, R^6, R^8, R^9, Alk^2, Z y v son como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

1.162A Un compuesto según la realización 1.162, en donde el compuesto tiene la estructura (9A):



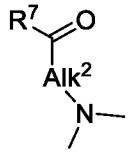
(9A)

1.162B Un compuesto según la realización 1.162, en donde el compuesto tiene la estructura (9B):

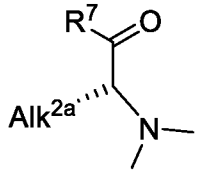


(9B)

1.162C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.161 a 1.162B en donde el resto:

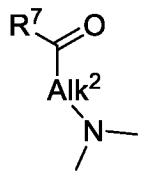


tiene la estructura:

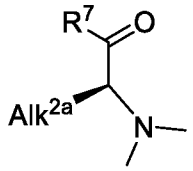


donde Alk^{2a} es el resto de Alk^2.

1.162D Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.161 a 1.162B en donde el resto:



tiene la estructura:



donde Alk^{2a} es el resto de Alk^2.

1.163 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.162D, en donde R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo que se seleccionan de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

1.164 Un compuesto según la realización 1.163, en donde R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;

- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno; ciano; carboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos heteroarilo y arilo que tienen 5 o 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; halógeno; halógeno; ciano y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilo).

1.165 Un compuesto según la realización 1.164, en donde R^{10} se selecciona de:

- flúor; cloro; hidroxi; oxo; ciano; metoxi; etoxi; trifluorometoxi; difluorometoxi;

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, flúor; amino; mono o dialquilamino de C_{1-2}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} se puede sustituir opcionalmente por O, SO_2 o NR^{11}; y

- grupos heteroarilo y arilo que tienen 5 o 6 miembros de anillo de los cuales 0, 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-2}.

1.166 Un compuesto según la realización 1.165, en donde R^{10} se selecciona de:

- flúor; cloro; hidroxi; oxo; ciano; metoxi; etoxi; trifluorometoxi; difluorometoxi;

- un grupo hidrocarburo de C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alquilo, alquinilo, ciclopropilo, metilciclopropilo o ciclopropilmetilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, flúor; amino; mono o dialquilamino de C_{1-2}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo alquilo de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O;

- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1;

- grupos heteroarilo que tienen 5 o 6 miembros de anillo de los cuales 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1.

1.167 Un compuesto según la realización 1.166, en donde R^{10} se selecciona de:

- flúor; cloro; hidroxi; oxo; ciano; metoxi; etoxi; trifluorometoxi; difluorometoxi;

- un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un alquilo de C_{1-4}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi y flúor; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O;

- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro; y -$(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1;

- grupos heteroarilo que tienen 5 o 6 miembros de anillo de los cuales 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro y -$(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1.

1.168 Un compuesto según la realización 1.167, en donde R^{10} se selecciona de:

- flúor; cloro; hidroxi; oxo; ciano; metoxi; etoxi; trifluorometoxi; difluorometoxi;

- un grupo hidrocarburo de C_{1-4} saturado (por ejemplo, un alquilo de C_{1-4}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi y flúor; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo de C_{1-4} se puede sustituir opcionalmente por O;

- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; cloro; y -$(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1;

- grupos heteroarilo que tienen 5 miembros de anillo de los cuales 1 o 2 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -$(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0.

1.169 Un compuesto según la realización 1.168 en donde R^{10} se selecciona de oxo; flúor; cloro; ciano; metilo; etilo; isopropilo; *terc*-butilo; hidroximetilo; trilfluorometilo; metoxi; trifluorometoxi; difluorometoxi; fenilo; y tiazolilo.

1.169A Un compuesto según la realización 1.163 en donde R^{10} se selecciona de flúor, metilo, metoxi y dimetilamino.

1.169B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

1.169C Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

1.169D Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 0, 1 o 2 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

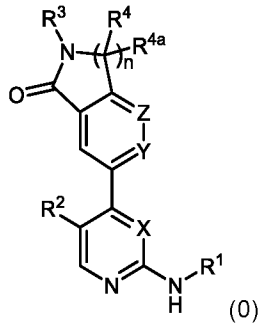
1.169E Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 1 o 2 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

1.169F Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 0 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

1.169G Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 1 sustituyente R^{10} presente en R^7.

1.169H Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 y 1.102 a 1.169 en donde hay 2 sustituyentes R^{10} presentes en R^7.

1.169J Un compuesto de fórmula (0):



(0)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde:

n es 1;

X es N;

Y se selecciona de CH;

Z se selecciona de C-R^z y N;

R^z se selecciona de hidrógeno; flúor; metoxi; y alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R^1 se selecciona de:

– -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo metileno; y

– grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; y ciano; y en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O (por ejemplo, para formar un grupo alcoxialquilo tal como metoxietilo o metoxipropilo;

Cyc^1 es un grupo cíclico que se selecciona de (a) grupos heterocíclicos y carbocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos de 3 a 8 miembros que contienen 0 o 1 miembro del anillo del heteroátomo que se selecciona de O, N, S, S(O) y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) fenilo; (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de flúor, hidroxilo y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, isopropilo, grupos vinilo y alilo

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; metoxi y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, dialquilamino de C_{1-2} o metoxilo;

R^{4a} es hidrógeno; L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2 y Alk^2-C(=O), en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, metoxi, amino, metilamino, (dimetil)amino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 12 miembros de anillo, de los cuales 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se puede sustituir opcionalmente por O o NR^{11} (por ejemplo, para formar un grupo alcoxi de C_{1-4} tal como metoxi o *terc*-butiloxi; o un grupo alcoxialquilo tal como metoximetilo; o un grupo CH_2O; o un grupo O-$CH(CH_3)_2$);

R^8 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxietilo, aminoetilo y (dimetilamino)etilo;

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, de los cuales 0, 1 o 2 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O y N y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y

- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; flúor; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 11 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} se pueden sustituir opcionalmente por O (por ejemplo, para proporcionar un enlace O-éter entre el grupo hidrocarburo acíclico y un sustituyente del grupo carbocíclico unido; o para proporcionar un sustituyente alcoxi tal como metoxi en el grupo hidrocarburo acíclico);

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo adicionales seleccionados de O y N; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

R^{10} se selecciona de:

- flúor; cloro; hidroxi; oxo; ciano;

- OR^{12} en donde R^{12} es metilo, etilo, propilo *iso*-propilo o ciclopropilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con flúor;

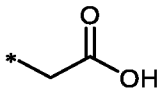
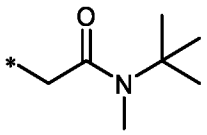
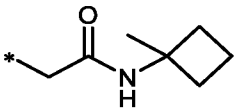
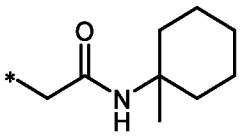
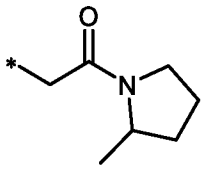
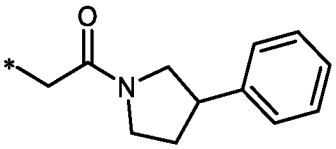
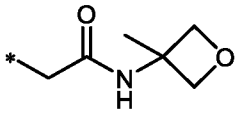
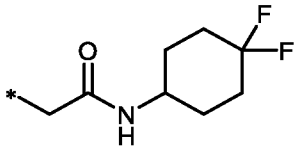
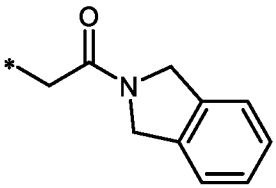
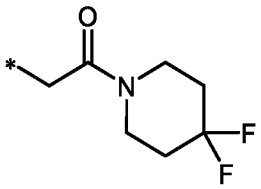
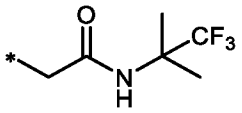
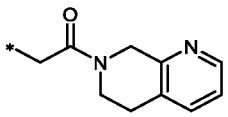
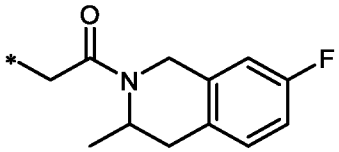
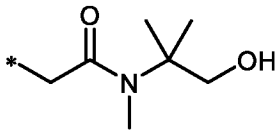
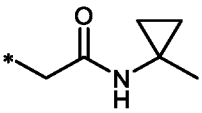
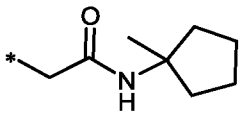
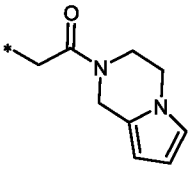
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de grupos hidroxi; oxo; flúor; amino; dimetilamino y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; $-N(Hyd^1)_2$; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O (por ejemplo, para proporcionar un grupo alcoxi alquilo tal como metoximetilo o etoximetilo; un grupo hidroxialcoxi tal como hidroxietoxi; o un grupo C(=O)O-alquilo de C_{1-4} tal como) SO_2 (por ejemplo para proporcionar un grupo alquil sulfonilo de C_{1-3} tal como etilsulfonilo), o NR^{11} (por ejemplo para proporcionar un grupo alquilamino tal como metilamino, etilamino, dimetilamino o metil(etil)amino, o un grupo alquilaminoalquilo, tal como metilaminometilo o dimetilaminometilo; o un grupo aminoalcoxi tal como aminoetoxi o dimetilaminoetoxi; o un grupo hidroxialquilamino tal como hidroxietil(metil)amino; o un grupo amida tal como C(=O)NH); y

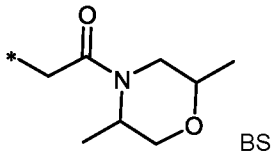
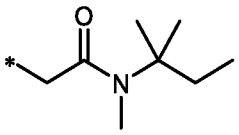
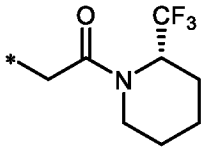
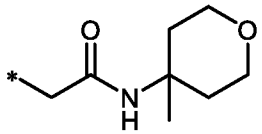
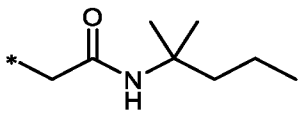
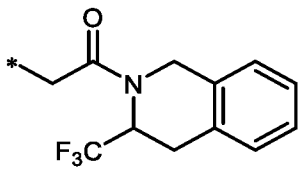
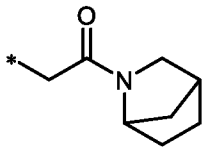
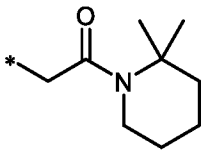
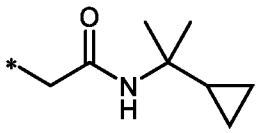
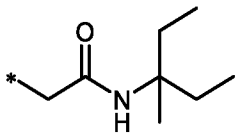
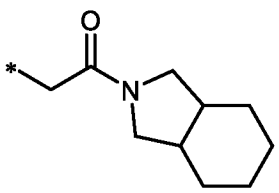
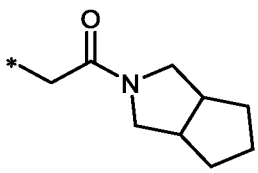
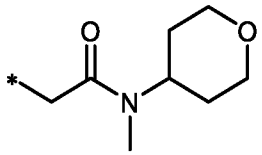
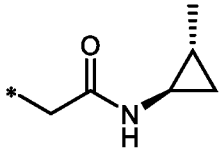
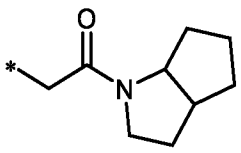
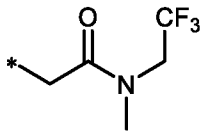
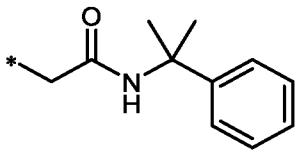
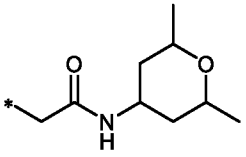
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

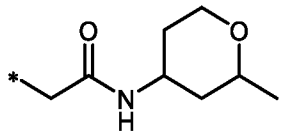
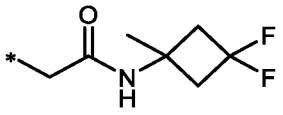
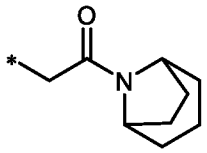
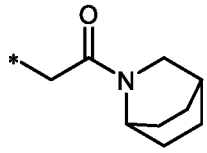
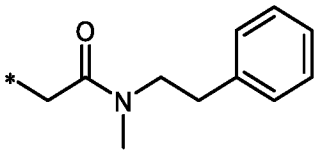
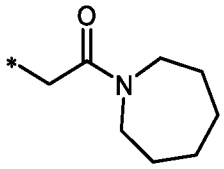
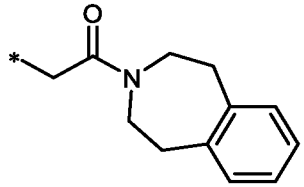
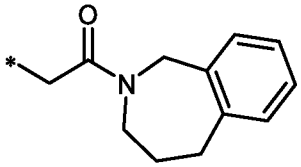
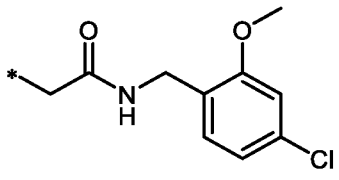
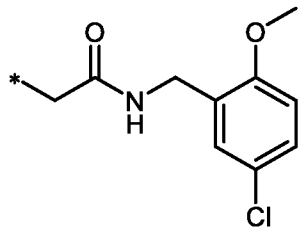
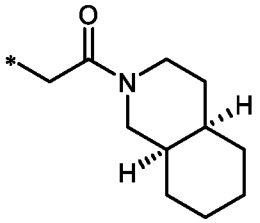
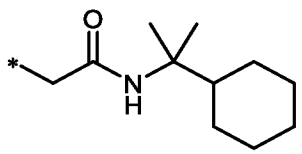
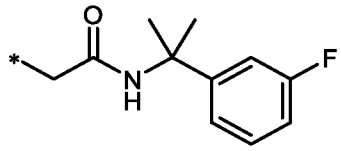
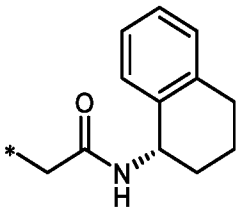
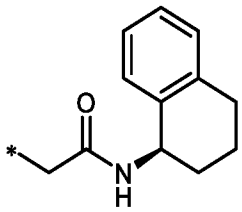
R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

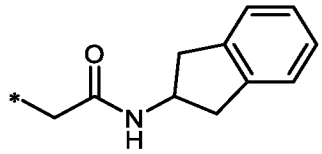
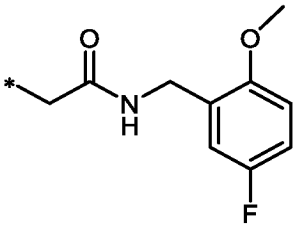
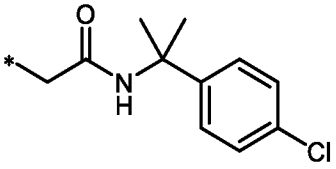
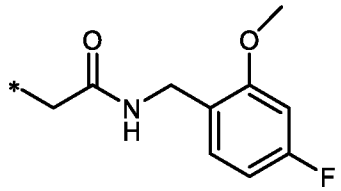
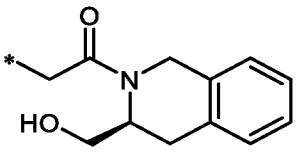
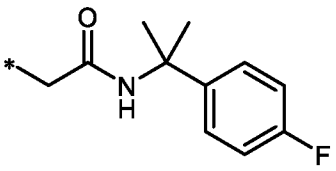
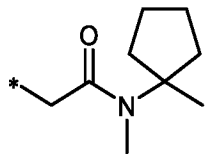
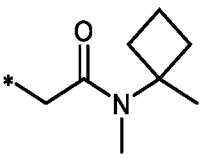
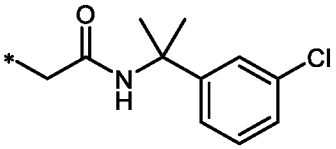
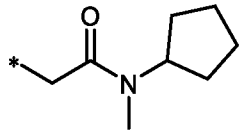
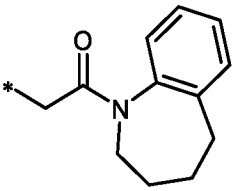
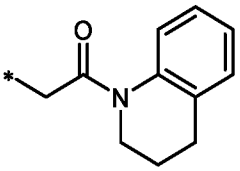
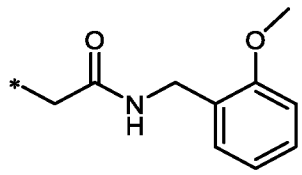
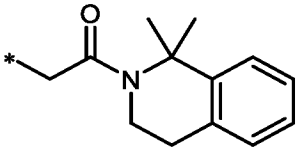
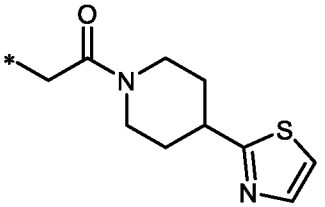
1.170 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 o la realización 1.169J en donde R^3 se selecciona de los grupos BA a GBB en la Tabla 2 a continuación, donde * marca el punto de unión al átomo de N.

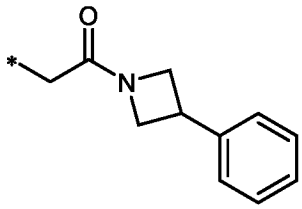
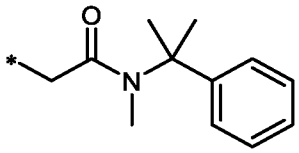
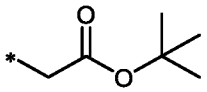
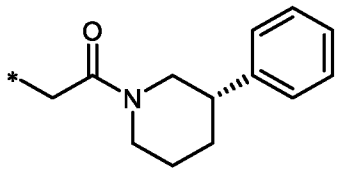
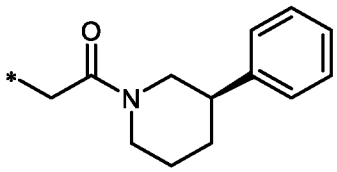
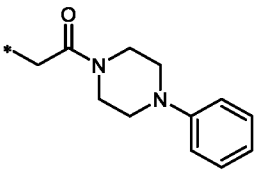
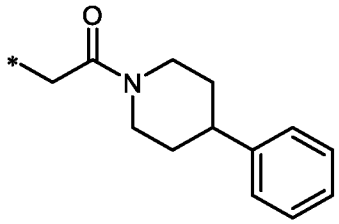
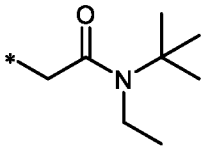
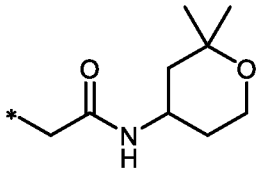
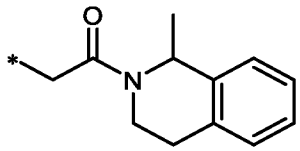
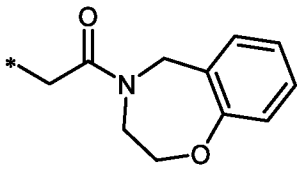
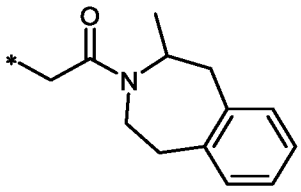
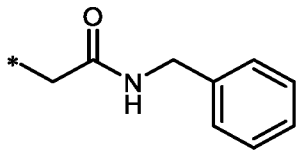
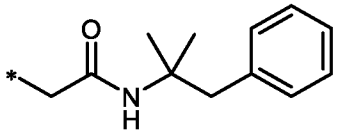
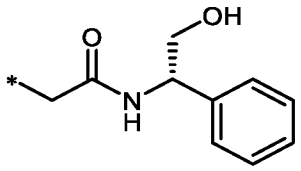
Tabla 2

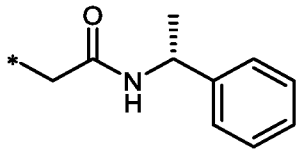
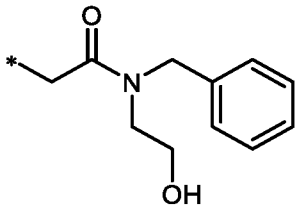
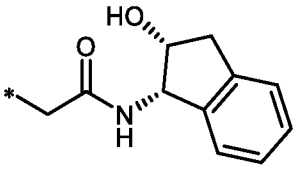
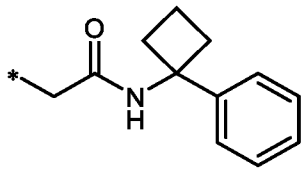
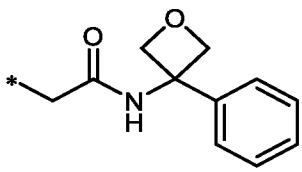
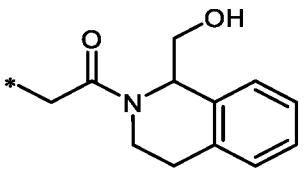
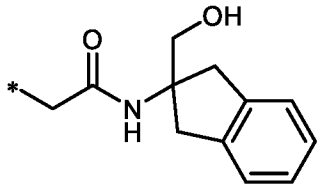
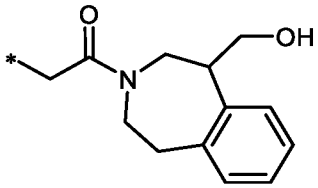
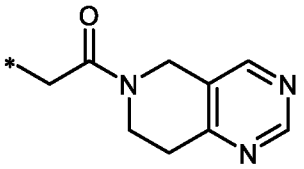
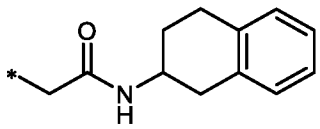
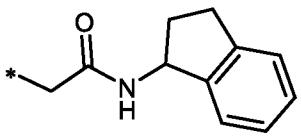
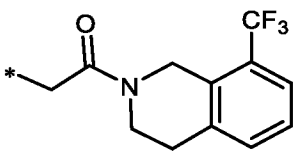
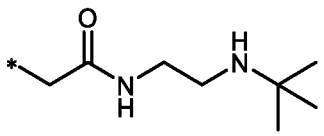
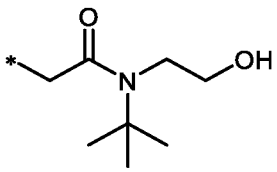
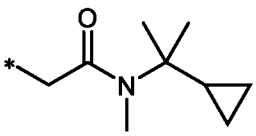
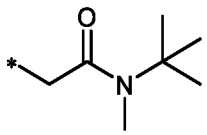
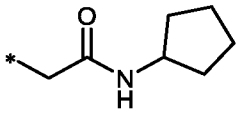
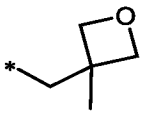
 BA	 BB	 BC
 BD	 BE	 BF
 BG	 BH	 BI
 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO
 BP	 BQ	 BR

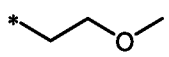
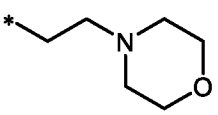
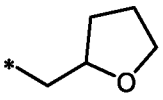
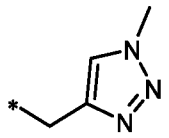
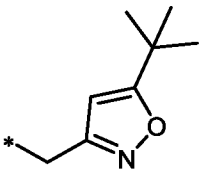
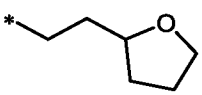
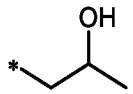
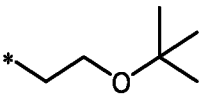
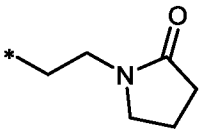
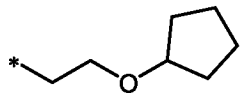
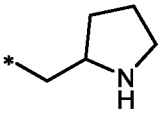
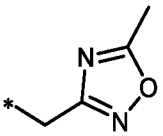
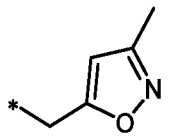
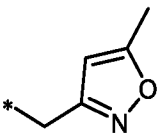
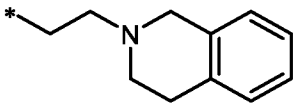
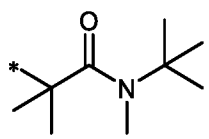
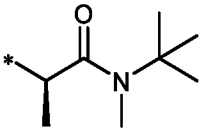
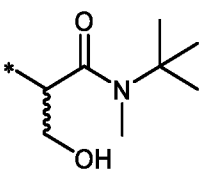
 BS	 BT	 BU
 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 CA
 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG
 CH	 CI	 CJ

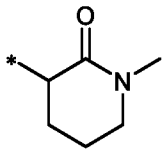
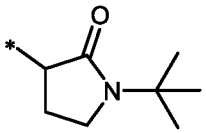
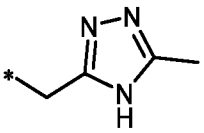
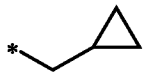
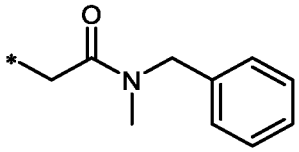
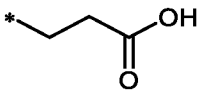
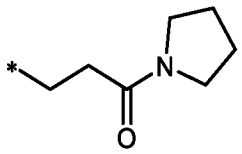
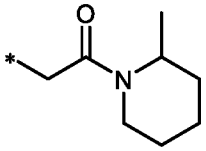
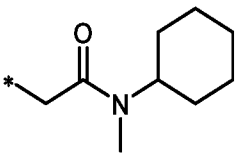
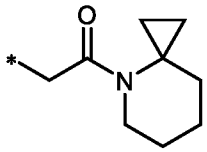
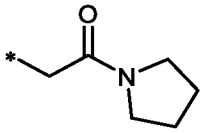
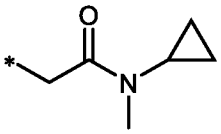
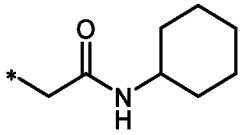
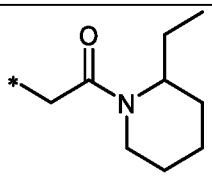
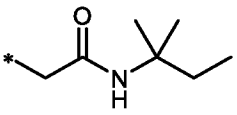
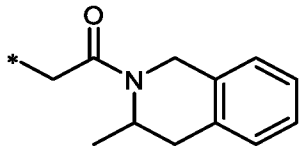
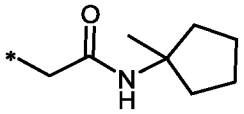
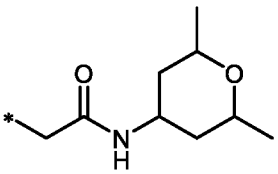
 CK	 CL	 CM
 CN	 CO	 CP
 CQ	 CR	 CS
 CT	 CU	 CV
 CW	 CX	 CY

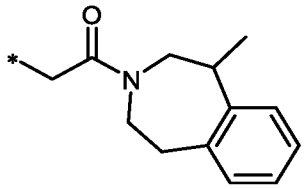
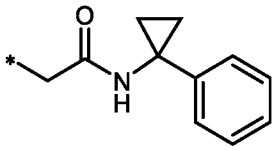
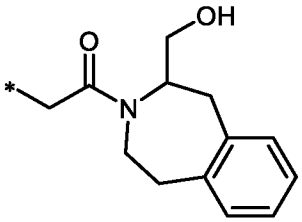
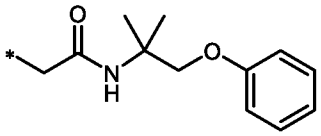
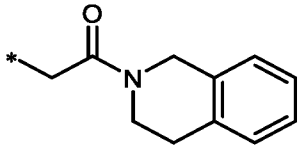
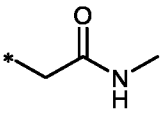
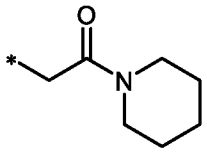
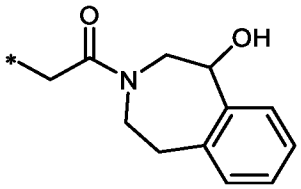
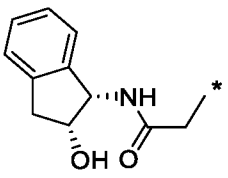
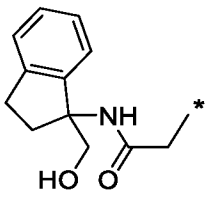
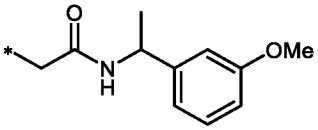
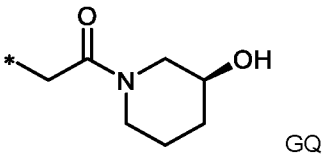
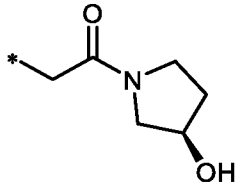
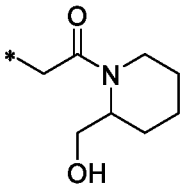
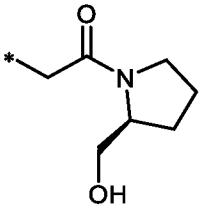
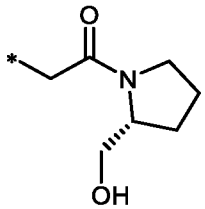
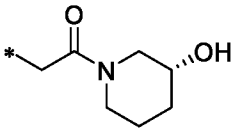
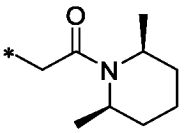
 CZ	 DA	 DB
 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH
 DI	 DJ	 DK
 DL	 DM	 DN

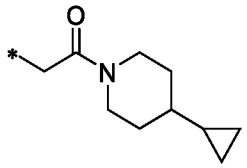
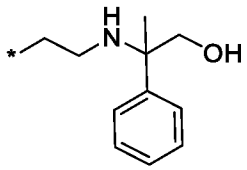
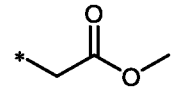
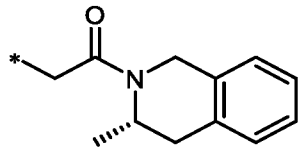
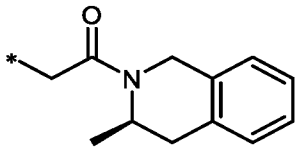
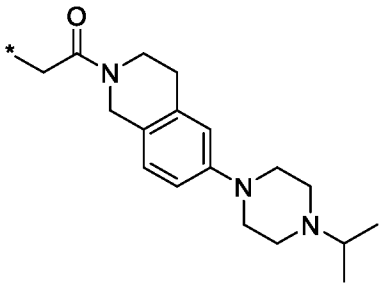
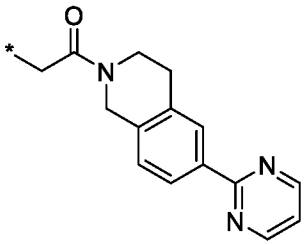
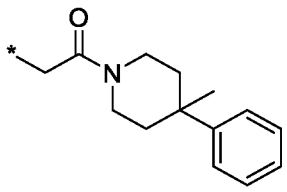
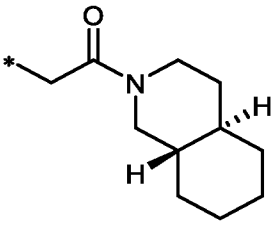
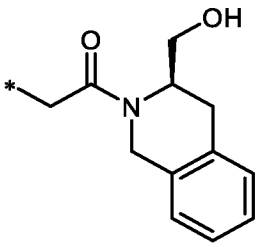
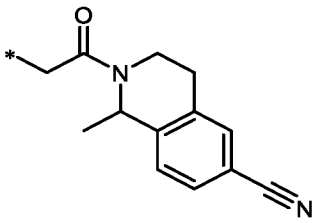
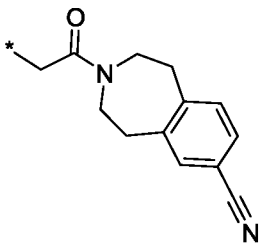
 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT
 DU	 DV	 DW
 DX	 DY	 DZ
 EA	 EB	 EC

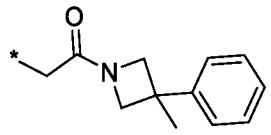
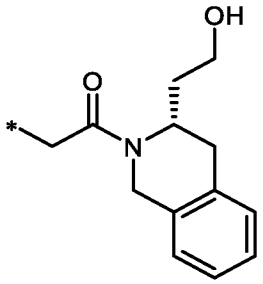
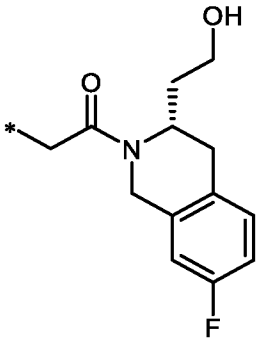
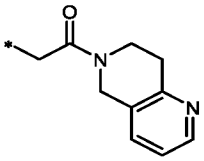
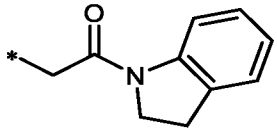
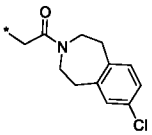
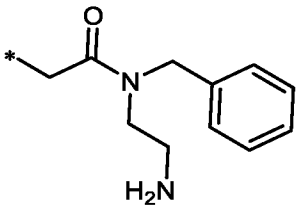
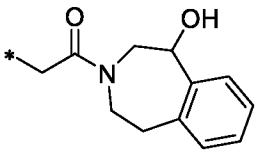
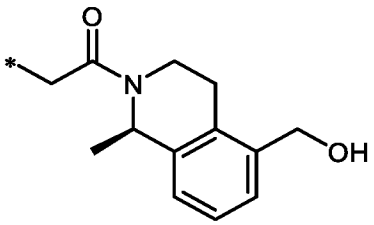
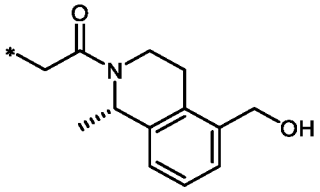
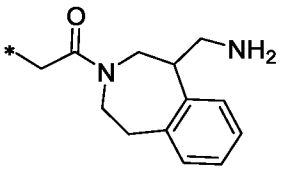
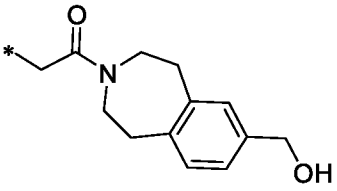
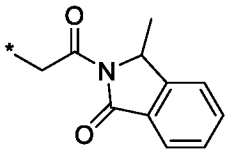
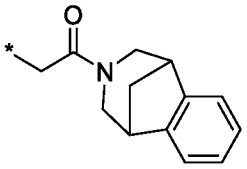
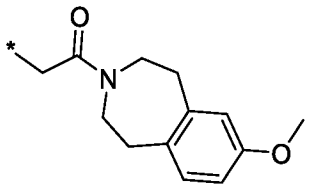
 ED	 EE	 EF
 EG	 EH	 EI
 EJ	 EK	 EL
 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER
 ES	 ET	 EU

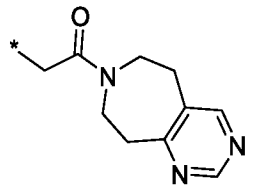
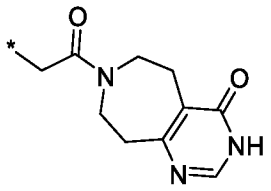
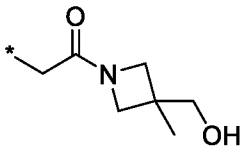
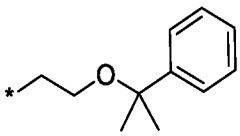
 EV	 EW	 EX
 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD
 FE	 FF	 FG
 FH	 FI	 FJ
 FK	 FL	 FM

 FN	 FO	 FP
 FQ	 FR	 FS
 FT	 FU	 FV
 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB
 GC	 GD	 GE

 GF	 GG	 GH
 GI	 GJ	 GK
 GL	 GM	 GN
 GO	 GP	 GQ
 GR	 GS	 GT
	 GV	 GW

GU		
 GX	 GY	 GZ
 GAA	 GAB	 GAC
 GAD	 GAE	 GAF
 GAG	 GAH	 GAI

 GAJ	 GAK	 GAL
 GAM	 GAN	 GAO
 GAP	 GAQ	 GAR
 GAS	 GAT	 GAU
 GAV	 GAW	 GAX

 GAY	 GAZ	 GBA
 GBB		

1.170A Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 en donde R3 se selecciona de los grupos GBC a GRJ en la Tabla 2A a continuación.

Grupo	El grupo R^3 en el ejemplo no:
GBC	701
GBD	702
GBE	703
GBG	705
GBH	706
GBJ	707
GBI	708
GBK	709
GBM	711
GBN	712
GBO	713
GBP	714
GBQ	715
GBR	716
GBS	717
GBT	718
GBU	719
GBV	720
GBW	721
GBX	722

GBY	723
GBZ	724
GCA	725
GCB	726
GCC	727
GCD	728
GCF	730
GCG	731
GCH	732
GCJ	733
GCI	734
GCK	735
GCM	737
GCN	738
GCP	740
GCQ	741
GCR	742
GCS	743
GCT	744
GCU	745
GCV	746
GCW	747
GCX	748
GCY	749
GCZ	750
GDA	751
GDB	752
GDC	753
GDD	754
GDE	755
GDF	756
GDG	757
GDH	758
GDJ	759
GDK	761

GDL	762
GDM	763
GDN	764
GDO	765
GDP	766
GDQ	767
GDR	768
GDS	769
GDT	770
GDU	771
GDW	773
GDX	774
GDY	775
GDZ	776
GEA	777
GEB	778
GEC	779
GED	780
GEE	781
GEF	782
GEG	783
GEH	784
GEJ	785
GEI	786
GEK	787
GEL	788
GEM	789
GEN	790
GEO	791
GEP	792
GEQ	793
GER	794
GES	795
GET	796
GEU	797

GEV	798
GEW	799
GEX	800
GEY	801
GEZ	802
GFA	803
GFB	804
GFC	805
GFD	806
GFF	808
GFG	809
GFH	810
GFJ	811
GFI	812
GFK	813
GFL	814
GFM	815
GFN	816
GFO	817
GFP	818
GFQ	819
GFR	820
GFS	821
GFT	822
GFU	823
GFV	824
GFW	825
GFX	826
GFY	827
GFZ	828
GGA	829
GGB	830
GGC	831
GGD	832
GGE	833

GGF	834
GGG	835
GGH	836
GGJ	837
GGI	838
GGK	839
GGL	840
GGM	841
GGN	842
GGO	843
GGP	844
GGR	846
GGS	847
GGT	848
GGU	849
GGV	850
GGW	851
GGX	852
GGY	853
GGZ	854
GHA	855
GHB	856
GHC	857
GHD	858
GHE	859
GHF	860
GHG	861
GHH	862
GHJ	863
GHI	864
GHK	865
GHL	866
GHM	867
GHN	868
GHO	869

GHP	870
GHQ	871
GHR	872
GHS	873
GHT	874
GHU	875
GHV	876
GHW	877
GHX	878
GHY	879
GHZ	880
GIA	881
GIB	882
GIC	883
GID	884
GIE	885
GIF	886
GIG	887
GIH	888
GIJ	889
GII	890
GIK	891
GIL	892
GIM	893
GIN	894
GIO	895
GIP	896
GIQ	897
GIR	898
GIS	899
GIT	900
GIU	901
GIV	902
GIW	903
GIX	904

GIY	905
GIZ	906
GJA	907
GJB	908
GJC	909
GJD	910
GJE	911
GJF	912
GJG	913
GJH	914
GJJ	915
GJI	916
GJK	917
GJL	918
GJM	919
GJN	920
GJO	921
GJP	922
GJR	924
GJS	925
GJT	926
GJU	927
GJV	928
GJW	929
GJX	930
GJY	931
GJZ	932
GKA	933
GKB	934
GKC	935
GKD	936
GKE	937
GKF	938
GKG	939
GKH	940

GKJ	941
GKI	942
GKK	943
GKL	944
GKM	945
GKN	946
GKO	947
GKP	948
GKQ	949
GKR	950
GKS	951
GKT	952
GKU	953
GKV	954
GKW	955
GKX	956
GKY	957
GKZ	958
GLA	959
GLB	960
GLC	961
GLD	962
GLE	963
GLF	964
GLG	965
GLH	966
GLJ	967
GLI	968
GLK	969
GLL	970
GLM	971
GLN	972
GLO	973
GLP	974
GLQ	975

GLR	976
GLS	977
GLT	978
GLU	979
GLV	980
GLW	981
GLX	982
GLY	983
GLZ	984
GMA	985
GMB	986
GMC	987
GMD	988
GME	989
GMF	990
GMG	991
GMH	992
GMJ	993
GMI	994
GMK	995
GML	996
GMM	997
GMN	998
GMO	999
GMP	1000
GMQ	1001
GMR	1002
GMS	1003
GMT	1004
GMU	1005
GMV	1006
GMW	1007
GMX	1008
GMY	1009
GMZ	1010

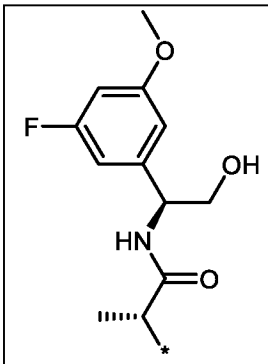
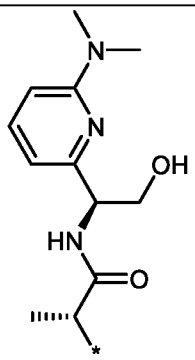
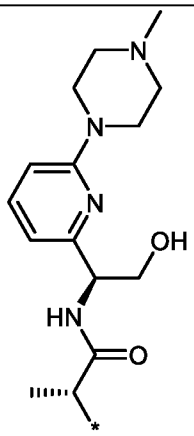
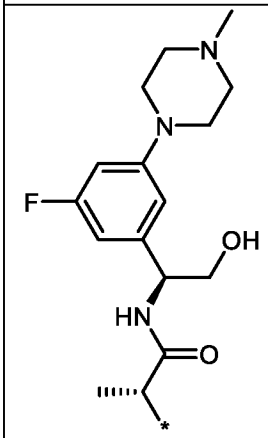
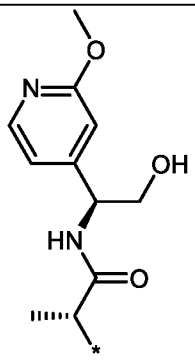
GNA	1011
GNB	1012
GNC	1013
GND	1014
GNE	1015
GNF	1016
GNG	1017
GNH	1018
GNJ	1019
GNI	1020
GNK	1021
GNL	1022
GNM	1023
GNN	1024
GNO	1025
GNP	1026
GNQ	1027
GNR	1028
GNS	1029
GNT	1030
GNU	1031
GNV	1032
GNW	1033
GNX	1034
GNY	1035
GNZ	1036
GOA	1037
GOB	1038
GOC	1039
GOD	1040
GOE	1041
GOF	1042
GOG	1043
GOH	1044
GOJ	1045

GOI	1046
GOK	1047
GOL	1048
GOM	1049
GON	1050
GOO	1051
GOP	1052
GOQ	1053
GOR	1054
GOS	1055
GOT	1056
GOU	1057
GOV	1058
GOW	1059
GOX	1060
GOY	1061
GOZ	1062
GPA	1063
GPB	1064
GPC	1065
GPD	1066
GPE	1067
GPF	1068
GPG	1069
GPH	1070
GPJ	1071
GPI	1072
GPK	1073
GPL	1074
GPM	1075
GPN	1076
GPO	1077
GPP	1078
GPQ	1079
GPR	1080

GPS	1081
GPT	1082
GPU	1083
GPV	1084
GPW	1085
GPX	1086
GPY	1087
GPZ	1088
GQA	1089
GQB	1090
GQC	1091
GQD	1092
GQE	1093
GQF	1094
GQG	1095
GQH	1096
GQJ	1097
GQI	1098
GQK	1099
GQL	1100
GQM	1101
GQN	1102
GQO	1103
GQP	1104
GQQ	1105
GQR	1106
GQS	1107
GQT	1108
GQU	1109
GQV	1110
GQW	1111
GQX	1112
GQY	1113
GQZ	1114
GRA	1115

GRB	1116
GRC	1117
GRD	1118
GRE	1119
GRF	1120
GRG	1121
GRH	1122
GRJ	1123

1.170B Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.100 o la realización 1.169J en donde R^3 se selecciona de los grupos GBC, GBD, GMH, GNF y GSA en la tabla a continuación.

 GBC	 GBD	 GMH
 GNF	 GSA	

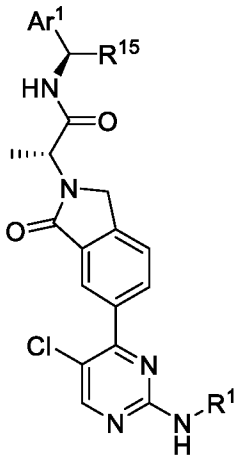
1.171 Un compuesto según la realización 1.170 en donde R^3 se selecciona de los grupos BA a GP en la Tabla 2.

1.172 Un compuesto según la realización 1.171 en donde R^3 se selecciona de los grupos CO, DD, DZ, EC, EF, ES, GM, GN, GO y GP en la Tabla 2.

1.172C Un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.172, con la condición de que cuando n es 2, Cyc^1 es distinto de 2-metil-pirimidin-4-ilo.

1.172D Un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.172, con la condición de que cuando n es 2, Cyc^1 es distinto de metil-pirimidinilo.

1.172F Un compuesto según la realización 1.0 que tiene la fórmula (10):



(10)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde:

R^1 es

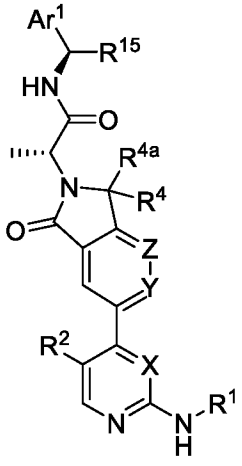
– tetrahidropirano; o

– un anillo heterocíclico de 6 miembros seleccionado de piridina y pirimidina opcionalmente sustituido con un grupo metilo o metoxi;

R^{15} es alquilo de C_{1-3} o hidroxi-alquilo de C_{1-3}; y

Ar^1 es un anillo de benceno o piridina opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, metoxi, dimetilamino y 4-metilpiperazina.

1.172G Un compuesto que tiene la fórmula (11):



(11)

o una sal o tautómero del mismo, en donde:

R^1 es

– tetrahidropirano; o

– un anillo heterocíclico de 6 miembros seleccionado de piridina y pirimidina opcionalmente sustituido con un grupo metilo o metoxi;

R^{15} es alquilo de C_{1-3} o hidroxi-alquilo de C_{1-3};

Ar^1 es un anillo de benceno o piridina opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, metoxi, dimetilamino y 4-metilpiperazina;

X es N, Y es CH, R^{4a} es H y R^2, Z y R^4 son como se definen en una cualquiera de las realizaciones 0.1, 0.3, 0.4, 1.01, 1.02, 1.06, 1.2 a 1.3, 1.8 a 1.72, 1.80 a 1.88A y 1.90 a 1.100.

1.172H Un compuesto según la realización 1.172F o 1.172G en donde R^1 se selecciona de tetrahidropirano, 2-metioxipiridin-4-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

1.172J Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.172F, 1.172G y 1.172H en donde R^{15} es hidroximetilo o metilo.

1.173 Un compuesto según la realización 1.1, que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 196 de la presente memoria o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.174 Un compuesto según la realización 1.173 que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40 ,42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195 y 196 en la presente memoria o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175 Un compuesto según la realización 1.174, que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 40, 55, 79 y 82 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175A Un compuesto según la realización 1.0 o la realización 1.1, que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 699 en la presente memoria, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175B Un compuesto según la realización 0.1 que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40 ,42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 334, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 385, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 467, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 539, 540, 542, 543,544, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 562, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 591, 592, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 627, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 663, 664, 665, 666, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 696, 697, 698 y 699 en la presente memoria, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175C Un compuesto según la realización 1.175B, que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 303, 616, 683 y 675 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175D Un compuesto según la realización 1.175B, que se selecciona de los compuestos de uno cualquiera de los Ejemplos 685, 697, 698 y 699 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

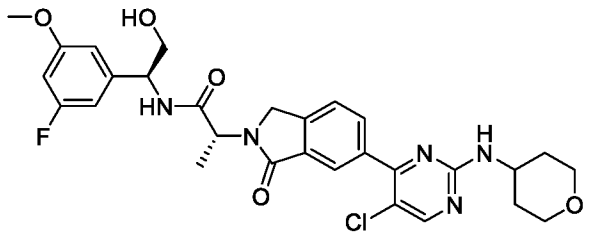
1.175E Un compuesto según la realización 1.0, que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1 a 1134 en la presente memoria o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175F Un compuesto según la realización 1.0 que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558,

560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 703, 705, 707, 708, 711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133 y 1134 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

1.175G Un compuesto según la realización 0.1 que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 685, 698, 701, 702, 992 y 1016 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

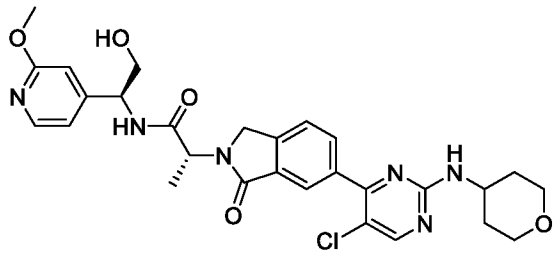
1.175H Un compuesto según la realización 1.175G que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.175J Un compuesto según la realización 1.175H que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida.

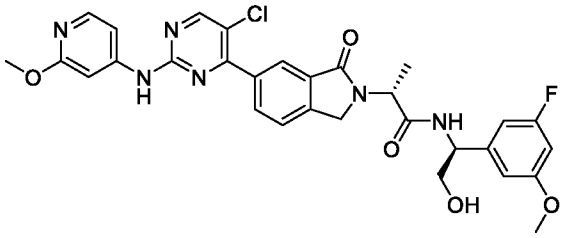
1.175K Un compuesto según la realización 1.175G que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.175L Un compuesto según la realización 1.175K que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida.

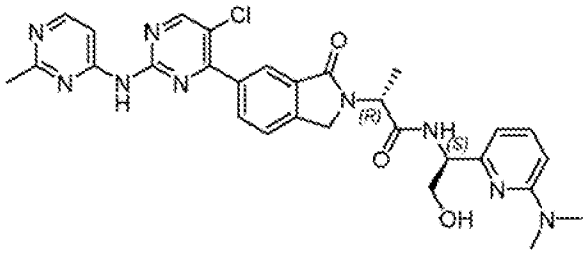
1.175M Un compuesto según la realización 1.175G que es (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.175N Un compuesto según la realización 1.175M que es (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida.

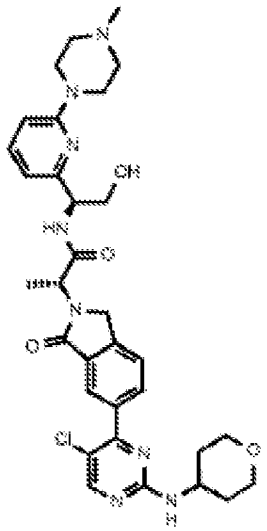
1.175P Un compuesto según la realización 1.175G que es (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

1.175Q Un compuesto según la realización 1.175P que es (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida.

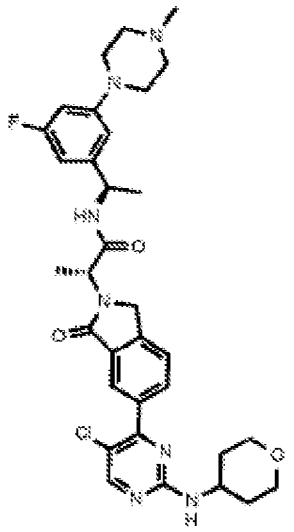
1.175R Un compuesto según la realización 1.175G que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.175S Un compuesto según la realización 1.175R que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida.

1.175T Un compuesto según la realización 1.175G que es 2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida:



o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

1.175U Un compuesto según la realización 1.175T que es 2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida.

1.176 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.175U que se encuentra en la forma de una sal.

1.177 Un compuesto según la realización 1.176, en donde la sal es una sal de adición de ácido.

1.178 Un compuesto según la realización 1.176 o la realización 1.177, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

1.179 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.175U que se encuentra en la forma de una base libre.

Definiciones

A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (1) en todas las secciones de este documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen las referencias a la fórmula (0) y a todas las demás subfórmulas (por ejemplo, las fórmulas (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7), (7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) y (11)), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos tal y como se definen en la presente memoria.

Por ERK1/2 queremos decir una cualquiera o ambas isoenzimas ERK1 y ERK2 de cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK).

"Potencia" es una medida de actividad del fármaco expresada en términos de la cantidad necesaria para producir un efecto de intensidad determinado. Un fármaco altamente potente produce una respuesta mayor a bajas concentraciones. La potencia es proporcional a la afinidad y la eficacia. Afinidad es la capacidad del fármaco de unirse a una enzima. La eficacia es la relación entre la ocupación objetivo y la capacidad de iniciar una respuesta a nivel molecular, celular, de tejidos o del sistema.

El término "inhibidor" se refiere a un inhibidor de enzimas que es un tipo de ligando o fármaco que bloquea o disminuye las respuestas biológicas mediadas por ERK1/2. Los inhibidores median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a los sitios alostéricos en las enzimas, o pueden interactuar en los sitios de unión únicos que no están normalmente implicados en la regulación biológica de la actividad de la enzima. La inhibición puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico. Como resultado, la inhibición mediante ligandos o fármacos puede bajo diferentes circunstancias manifestarse funcionalmente de diferentes maneras. La actividad inhibidora puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo inhibidor-enzima, lo que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión de inhibidor-enzima.

El término "tratamiento" tal y como se utiliza en la presente memoria en el contexto del tratamiento de una

afección, es decir, estado, trastorno o enfermedad, se refiere generalmente al tratamiento y la terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se logra cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición de la evolución de la afección e incluye una reducción de la velocidad de evolución, una detención de la velocidad de evolución, la mejora de la afección, reducción o alivio de al menos un síntoma asociado o provocado por la afección que se está tratando y la cura de la afección. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

El término "profilaxis" (es decir, uso de un compuesto como medida profiláctica) tal y como se usa en la presente memoria en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, estado, trastorno o enfermedad, se refiere generalmente a la profilaxis o prevención, ya sea para un ser humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en la que se logra un efecto de prevención deseado, por ejemplo, para prevenir la aparición de una enfermedad o proteger de una enfermedad. La profilaxis incluye el bloqueo completo y total de todos los síntomas de un trastorno durante un período de tiempo indefinido, la mera ralentización del inicio de uno o varios síntomas de la enfermedad, o hacer que la enfermedad sea menos probable que se produzca y no incluye la mejora de la afección, reducción o alivio de al menos un síntoma asociado o provocado por la afección que se está tratando y la cura de la afección.

Las referencias a la profilaxis o tratamiento de una enfermedad, estado o afección, tal como cáncer, incluyen dentro de su alcance, aliviar o reducir la incidencia de por ejemplo, cáncer.

El término "mediado", tal y como se usa en la presente memoria, por ejemplo, junto con ERK1/2 como se describe en la presente memoria (y aplicado por ejemplo a varios procesos psicológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) pretende funcionar de manera limitativa para que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término sean aquellos en los que la proteína juega un papel biológico. En los casos donde el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el papel biológico que juega la proteína puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o evolución). Por lo tanto, la función de la proteína (y en particular, los niveles anormales de función, por ejemplo, sobre o subexpresión) no tienen que ser necesariamente la causa próxima de la enfermedad, estado o afección: en cambio, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediados, incluyen aquellos que tienen etiologías con múltiples factores y evoluciones complejas en donde la proteína en cuestión solo está parcialmente implicada. En los casos donde el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o intervención, el papel jugado por la proteína puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, profilaxis o resultado de la intervención. Por lo tanto, una enfermedad, estado o afección mediada por una proteína incluye el desarrollo de la resistencia a cualquier fármaco o tratamiento contra el cáncer particular.

Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz con respecto al efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

El término "eficaz" incluye efectos beneficiosos tales como aditividad, sinergia, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida, aumento del tiempo para el avance de la enfermedad, aumento del tiempo de supervivencia, sensibilización o resensibilización de un agente a otro o índice de respuesta mejorado. De manera ventajosa, un efecto eficaz puede permitir dosis más bajas de cada uno o de cualquiera de los componentes que se le vaya a administrar a un paciente, disminuyendo así la toxicidad de la quimioterapia y produciendo y/o manteniendo, a su vez, el mismo efecto terapéutico. Un efecto "sinérgico" en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación, que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los agentes de la combinación cuando se presentan de forma individual. Un efecto "aditivo" en el presente contexto se refiere un efecto terapéutico producido por la combinación, que es mayor que el efecto terapéutico de uno cualquiera de los agentes de la combinación cuando se presentan de forma individual. El término "velocidad de respuesta" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere, en el caso de un tumor sólido, a la extensión de la reducción en el tamaño del tumor en un momento dado, por ejemplo 12 semanas. Por lo tanto, por ejemplo, una velocidad de respuesta del 50 % significa una reducción en el tamaño del tumor del 50 %. Las referencias en la presente memoria a "respuesta clínica" se refieren a la velocidad de respuesta del 50 % o más. Una "respuesta parcial" se define en la presente memoria como una velocidad de respuesta de menos del 50 % siempre que sea mayor del 0 %.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "combinación", tal y como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes, pretende definir un material en el que dos o más agentes están asociados. Los términos "combinados" y "que combinan" en este contexto se deben interpretar en consecuencia.

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados asociados físicamente incluyen:

- composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compues-

tos/agentes en una mezcla (por ejemplo, dentro de la misma dosis unitaria);

- composiciones que comprenden un material en el que dos o más compuestos/agentes están unidos químicamente/físicoquímicamente (por ejemplo, mediante reticulación, aglomeración molecular o unión a un resto de vehículo común);

- composiciones que comprenden un material en el que dos o más compuestos/agentes están envasados juntos químicamente/físicoquímicamente (por ejemplo, colocados sobre o dentro de las vesículas de lípidos, partículas (por ejemplo, micro o nanopartículas) o gotas de emulsión);

- kits farmacéuticos, envases farmacéuticos o paquetes para pacientes en los que dos o más compuestos/agentes se envasan o presentan juntos (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias).

Los ejemplos de compuestos/agentes combinados no asociados físicamente incluyen:

- un material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la asociación extemporánea del al menos un compuesto para formar una asociación física de los dos o más compuestos/agentes;

- un material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para una terapia combinada con los dos o más compuestos/agentes;

- un material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la administración a una población de pacientes en la cual el(los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes se ha administrado (o se está administrando);

- un material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que se adapta específicamente para su uso en combinación con el(los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “terapia de combinación” pretende definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se definió arriba). Por lo tanto, las referencias a “terapia de combinación”, “combinaciones” y el uso de compuestos/agentes “en combinación” en esta solicitud pueden referirse a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento general. De tal manea, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto, se puede apreciar que los compuestos/agentes de la combinación se pueden administrar secuencialmente (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos) o en formulaciones farmacéuticas diferentes (es decir, por separado). Simultáneamente en la misma formulación es como una formulación unitaria, mientras que simultáneamente en formulaciones farmacéuticas diferentes es de forma no unitaria. Las posologías de cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una terapia combinada también pueden diferir con respecto a la vía de administración.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “kit farmacéutico” define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con un medio de dosificación (por ejemplo, un dispositivo de medición) y/o un medio de administración (por ejemplo, un inhalador o una jeringa), opcionalmente, todos contenidos dentro de un envase externo común. En los kits farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden estar contenidas dentro de un blíster. El kit farmacéutico también puede comprender opcionalmente instrucciones para su uso.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “paquete farmacéutico” define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente, contenidas dentro de un envase externo común. En los paquetes farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden estar contenidas dentro de un blíster. El paquete farmacéutico también puede comprender opcionalmente instrucciones para su uso.

El término ‘opcionalmente sustituido’ tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido con un sustituyente tal y como se define en la presente memoria.

El prefijo “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros) tal y como se usa en la presente memoria se refiere al número de átomos de carbono en un grupo determinado. Por lo tanto, un grupo alquilo de C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi

de C_{1-4} contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término "halo" o "halógeno" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “oxo”, tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia al grupo =O.

A menos que el contexto le indique lo contrario, el término “amino” se refiere al grupo $-NH_2$.

En la definición de los compuestos de la fórmula (0) anterior, y tal y como se usa a continuación en la presente memoria, el término “hidrocarburo” (como en “grupo hidrocarburo”) es un término genérico que comprende grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen una estructura principal solo de carbono y que consiste en átomos de hidrógeno y carbono, excepto que se indique lo contrario. Todos y cada uno de los hidrógenos en el compuesto (tal como en un grupo hidrocarburo, grupo alquilo o cuando se refiere como hidrógeno) incluye todos los isotipos de hidrógeno, en particular ^1H y ^2H (deuterio).

En determinados casos, tal y como se define en la presente memoria, se puede sustituir uno o más de los átomos de carbono que conforman la estructura principal de carbono por un átomo o grupo de átomos especificado. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención tal y como se define en la presente memoria, en un grupo hidrocarburo acíclico (por ejemplo, grupo hidrocarburo de C_{1-8} o grupo hidrocarburo de C_{1-6}), 1 o 2 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir por O o N, o por un átomo o grupo O, S, SO, SO_2 o NR^{11}. Los ejemplos de grupos en los que 1 o 2 átomos de carbono del grupo hidrocarburo se han remplazado por un átomo o grupo de remplazo tal y como se define anteriormente incluye grupos éteres (por ejemplo, grupos alcoxi o grupos alcoxi-alquilo) y tioéteres (C sustituido por O o S), sulfonas y sulfóxidos (C sustituido por SO o SO_2), aminas (C sustituido por N o NR^{11}), ésteres (un C en el resto C=C sustituido por O y otro C sustituido por O), tioéster (un C en el resto de C=C sustituido por O y otro C sustituido por S), amidas (un C en el resto de C=C sustituido por O y otro C sustituido por NR^{11}) y nitrilo (un C en el resto de C=C sustituido por N). Sin embargo, en una realización, ningún átomo de carbono se sustituye por O o N, o por ningún átomo o grupo O, S, SO, SO_2 o NR^{11}.

Por ejemplo, cuando R^1 es un grupo hidrocarburo acíclico opcionalmente sustituido en donde 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se puede sustituir por O, los ejemplos de dichos grupos R^1 incluyen un grupo alcoxialquilo tal como metoxietilo o metoxipropilo. En un subconjunto de compuestos, dentro de cada una de las realizaciones 0.1 a 1.179, no están presentes dichas sustituciones de átomos de carbono con otros átomos o grupos en el grupo hidrocarburo acíclico R^1.

Cuando R^7 se selecciona de un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido en donde uno pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico se pueden sustituir opcionalmente por O, los ejemplos de dichas sustituciones son aquellos que forman un grupo alcoxi de C_{1-4} tal y como metoxi o *terc*-butiloxi; o un grupo alcoxialquilo tal y como metoximetilo; o un grupo CH_2O o un grupo $O\text{-}CH(CH_3)_2$). En un subconjunto de compuestos, dentro de cada una de las realizaciones 0.1 a 1.179, no están presente dichas sustituciones de átomos de carbono con otros átomos o grupos en el grupo hidrocarburo acíclico R^7.

Cuando R^9 es un grupo hidrocarburo aciclíco opcionalmente sustituido en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-6} se pueden sustituir opcionalmente por O, los ejemplos de dichas sustituciones incluyen aquellos que proporcionan un enlace O-éter entre el grupo hidrocarburo acíclico y un sustituyente del grupo carbocíclico unido; o proporcionan un sustituyente alcoxi tal y como metoxi en el grupo hidrocarburo acíclico. En un subconjunto de compuestos, dentro de cada una de las realizaciones 0.1 a 1.179, no están presente dichas sustituciones de átomos de carbono con otros átomos o grupos en el grupo hidrocarburo acíclico R^9.

Cuando R^{10} es un grupo hidrocarburo acíclico opcionalmente sustituido en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir por O, SO_2 o NR^{11}, los ejemplos de dichas sustituciones son aquellos que proporcionan un grupo alcoxialquilo tal y como metoximetilo o etoximetilo; un grupo hidroxialcoxi tal y como hidroxietoxi; un grupo C(=O)O-alquilo de C_{1-4}; un grupo alquil de C_{1-3} sulfonilo tal y como etilsulfonilo; un grupo alquilamino tal y como metilamino, etilamino, dimetilamino o metil(etil)amino; un grupo alquilaminoalquilo tal y como metilaminometilo o dimetilaminometilo; un grupo aminoalcoxi tal y como aminoetoxi o dimetilaminoetoxi; un grupo hidroxialquilamino tal y como hidroxietil(metil)amino; y un grupo amida, tal y como C(=O)NH). En un subconjunto de compuestos, dentro de cada una de las realizaciones 0.1 a 1.179, no están presentes dichas sustituciones de átomos de carbono con otros átomos o grupos en el grupo hidrocarburo acíclico R^{10}.

Los ejemplos de grupos hidrocarburo incluyen grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo carbocíclico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo y aralquil carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo. Dichos grupos pueden ser no sustituidos o, cuando se indique, sustituidos por uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos y las preferencias expresados a continuación se aplican a

cada grupo de sustituyentes hidrocarburo o grupo de sustituyentes que contiene hidrocarburo mencionado en las diversas definiciones de sustituyentes para los compuestos de la fórmula (0), a menos que el contexto indique lo contrario.

Los ejemplos particulares de grupos hidrocarburo no aromáticos son grupos saturados tales como grupos alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo y cicloalquilalquilo.

En general, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarburo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a menos que el contexto indique lo contrario. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarburo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares son los grupos hidrocarburo de C_{1-6}, tal y como los grupos hidrocarburo de C_{1-4} (por ejemplo, grupos hidrocarburo de C_{1-3} o grupos hidrocarburo de C_{1-2}), siendo ejemplos específicos cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados de grupos hidrocarburo de C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 y C_8.

El término “alquilo” cubre tanto grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil butilo, 3-metil butilo, y n-hexilo y sus isómeros. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos alquilo de C_{1-6}, tales como grupos alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, grupos alquilo de C_{1-3} o grupos alquilo de C_{1-2}).

El término “cicloalquilo”, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado y monocíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquilo, el grupo ciclolalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo ejemplos particulares los grupos cicloalquilo de C_{3-6}.

El término “alquenilo”, tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo y hexenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo ejemplos particulares los grupos alquenilo de C_{2-6}, tales como grupos alquenilo de C_{2-4}.

El término "cicloalquenilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico que tiene un doble enlace carbono carbono.

Los ejemplos de grupos cicloalquenilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos particulares son los grupos cicloalquenilo de C_{3-6}.

El término “alquinilo”, tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinilo, el grupo alquinilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares son grupos alquinilo de C_{2-6}, tales como grupos alquinilo de C_{2-4}.

El término “alquileno” (por ejemplo, como en alquileno de cadena ramificada o cadena lineal de C_{1-4}) tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcanedilo, es decir, un grupo hidrocarburo de cadena ramificada o cadena lineal acíclico saturado divalente. Los ejemplos de grupos alquileno de cadena lineal incluyen metileno (CH_2), etileno (CH_2CH_2) y propileno (($CH_2CH_2CH_2$). Los ejemplos de grupos alquileno de cadena ramificada incluyen $CH(CH_3)$, $CH_2CH(CH_3)CH_2$ y $CH_2(CH_3)CH_2CH_2$.

Cuando se indica, los grupos alquileno pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de grupos arilo carbocíclico incluyen grupos fenilo no sustituidos o sustituidos.

Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquil carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

Cuando está presente, y cuando se indica, un grupo hidrocarburo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

El término ‘alcoxi de C_{1-4}’ o ‘alcoxi de C_{1-6}’ tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo de C_{1-4} o un grupo -O-alquilo de C_{1-6} en donde alquilo de C_{1-4} y alquilo de C_{1-6} son como se definen en la presente memoria. Los ejemplos de dichos grupos incluyen

metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término 'hidroxialquilo de C_{1-4}' o 'hidroxialquilo de C_{1-6}' tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-6} como se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo. Los términos 'hidroxialquilo de C_{1-4}' o 'hidroxialquilo de C_{1-6}' incluyen por lo tanto monohidroxialquilo de C_{1-4}, monohidroxialquilo de C_{1-6} y también polihidroxialquilo de C_{1-4} y polihidroxialquilo de C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de carbono sustituidos con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxialquilo de C_{1-4} o hidroxialquilo de C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término 'haloalquilo de C_{1-4}' o 'haloalquilo de C_{1-6}' tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-6} como se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo halógeno. El término 'haloalquilo de C_{1-4}' o 'haloalquilo de C_{1-6}' por lo tanto, incluyen monohaloalquilo de C_{1-4}, monohaloalquilo de C_{1-6} y también polihaloalquilo de C_{1-4} y polihaloalquilo de C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de carbono sustituidos con un halógeno, por lo que el haloalquilo de C_{1-4} o haloalquilo de C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término 'haloalcoxi de C_{1-4}' tal y como se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo de C_{1-4} como se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se sustituye con un halógeno. Los términos 'haloalcoxi de C_{1-4}' por lo tanto, incluyen monohaloalcoxi de C_{1-4} y también polihaloalcoxi de C_{1-4}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un halógeno, por lo que el haloalcoxi de C_{1-4} puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término fenilalquilo de C_{1-6} tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} como se define en la presente memoria que está sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo de C_{1-6} tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} como se define en la presente memoria que está sustituido con un grupo ciano.

Las referencias a grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" tal y como se usan en la presente memoria, a menos que el contexto indique lo contrario, incluyen tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados.

En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos (incluyendo grupos bicíclicos puenteados y fusionados) y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Las referencias a de 4 a 7 miembros del anillo incluyen 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a de 4 a 6 miembros del anillo incluyen 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son los grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más normalmente de 3 a 7 y particularmente 5, 6 o 7 miembros del anillo, más particularmente 5 o 6 miembros del anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo y, más normalmente, 9 o 10 miembros del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Cuando se hace referencia en la presente memoria a grupos heterocíclicos o carbocíclicos, el anillo heterocíclico o carbocíclico puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido, es decir, sustituido o no sustituido, por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, en particular uno o dos) sustituyentes como se define en la presente memoria.

El grupo heterocíclico puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada de anillos fusionados de cinco y seis miembros, o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros, o anillos fusionados de seis y siete miembros, o anillos fusionados de cinco y siete miembros. Cada anillo puede contener hasta cinco heteroátomos particularmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heterocíclico contendrá hasta 4 heteroátomos, más particularmente hasta 3 heteroátomos, más normalmente hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo. En una realización, el anillo heterocíclico contiene uno o dos heteroátomos seleccionado de N, O, S y formas oxidadas de N o S. En una realización, el anillo heterocíclico contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico pueden ser básicos, como en el caso de imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heterocíclico, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será menor a cinco.

Los grupos heterocíclicos se pueden unir mediante un átomo de carbono o un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). De igual manera, los grupos heterocíclicos se pueden sustituir en un átomo de carbono o en un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno).

El término "heteroarilo" tal y como se usa en la presente memoria para indicar un grupo heterocíclico que tiene un carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido mediante un anillo aromático o mediante un anillo no aromático.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más normalmente de cinco a diez miembros del anillo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno (tienilo), imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

m) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y

n) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionados a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-

b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros fusionados a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina, (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirazina, tetrahidrotriazolopirazina, benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a un anillo de siete miembros incluye pirrolobenzodiazepinas, dihidro-pirrolobenzodiazepinas y tetrahidropirrolobenzodiazepinas.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de siete miembros incluyen dihidrobenzazepinas, dihidro- y tetrahidro-benzodiazepinas, dihidrobenzo-oxazepinas,

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, benzoxazina, benzodiazepina, indolina, isoindolina, 5,6-dihidro-1,7-naftiridina (por ejemplo, 5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-ilo), 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina (por ejemplo, 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo), 4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina (por ejemplo, 4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-ilo), 4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepina (por ejemplo, 4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-ilo), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-ilo), 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-ilo (por ejemplo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-ilo), 2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-ilo) y 7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina (por ejemplo, 7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-ilo).

Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno de anillo. El anillo heteroarilo que contiene nitrógeno puede estar unido a N o unido a C. Cada anillo, además, puede contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 o 3, más normalmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en el anillo heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, grupos monocíclicos tales como, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolil (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, y grupos bicíclico, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y bencisotiazolo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazepinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclico que contienen nitrógeno, que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoindolinilo e indolinilo.

Un anillo heteroarilo que contiene oxígeno debe contener al menos un átomo de oxígeno de anillo. El anillo heteroarilo que contiene oxígeno normalmente está unido a C. Cada anillo, además, puede contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 o 3, más normalmente hasta 2 nitrógenos adicionales y un solo oxígeno.

Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen oxígeno incluyen, pero no se limitan a, grupos monocíclicos tales como furano, oxazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol o pirano (por ejemplo, 2H-pirano o 4H-pirano).

Cuando, en una definición de un grupo o anillo cíclico, se indique que el grupo cíclico contiene un determina-

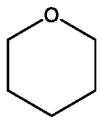
do número de miembros del anillo del heteroátomo, por ejemplo, como en la frase “un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de nitrógeno”, se debe tomar como que significa que aparte del número determinado de miembros del anillo del heteroátomo especificado, el resto de los miembros del anillo son átomos de carbono.

El término “grupo no aromático” abarca, a menos que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillos no saturados sin carácter aromático, sistemas de anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados. Los términos “no saturados” y “parcialmente saturados” se refieren a anillos en donde las estructuras de anillos contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. Los términos “saturados” o “completamente saturados” se refieren a anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos heterocíclicos saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Los grupos heterocíclicos parcialmente saturados incluyen pirazolinas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros del anillo del heteroátomo (más normalmente, 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo), normalmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), restos de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), restos de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona, piperidona o caprolactama), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), restos de éster cíclico (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2]tiazinana 1,1-dióxido o [1,2]tiazepan 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos (por ejemplo, morfolino, tiomorfolino y tiomorfolino-S,S-dióxido).

Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen azetidina, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, azepano, piperazina, diazepano, morfolino, homomorfolino, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, pirazolina (por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina), pirazolidina, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, oxano (por ejemplo, 4-oxanilo). Además, incluyen pirrolidonilo, piperazinonilo, y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazinilo. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos típicos incluyen grupos saturados tales como piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazinilo.

Los términos “oxano” y “oxanilo” tal y como se usan en la presente memoria se refieren al grupo:



que también se puede denominar “tetrahidropirano” o “tetrahidropiranilo”.

Los grupos heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos, sistemas de anillos espiro o sistemas de anillos puenteados, tales como los oxa y aza análogos de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, oxa-adamantano y aza-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos puenteados y fusionados, véase Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

Los ejemplos particulares de sistemas de anillos no aromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillos azabiciclo[2.2.1]heptano (por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo), aza-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, un grupo 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ilo o un grupo 2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo), aza-biciclo[3.2.1]octano (por ejemplo, un grupo 8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo), hexahidro-1H-isoindolilo (por ejemplo, hexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo), hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-ilo (por ejemplo, hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-ilo), octahidroisoquinolinilo (por ejemplo, cis-octahidro-isoquinolin-2(1H)-ilo), 4-azaspiro[2.5]octan-4-ilo (por ejemplo, 4-azaspiro[2.5]octan-4-ilo) y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. El anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar unido a N o unido a C. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos amina cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidinilo), amidas cíclicas (tales como un pirrolidinonilo, piperidinonilo o caprolactamilo), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidinilo 1,1-dióxido, [1,2]tiazinanilo 1,1-dióxido o [1,2]tiazepanilo 1,1-dióxido) y combinaciones

de los mismos.

Los ejemplos particulares de grupos heterociclilos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), pirrolidinilo; (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), pirrolidonilo, dihidrotiazolilo, imidazolinilo, imidazolidinonilo, oxazolinilo, tiazolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, pirazolin-2-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolidinilo, piperazinilo, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazinilo.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene oxígeno, el anillo debe contener al menos un átomo de oxígeno de anillo. El anillo heterocíclico que contiene oxígeno normalmente está unido a C. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclicos (por ejemplo, como en oxanilo), ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), restos de éster cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos particulares de grupos heterociclilos no aromáticos que contienen oxígeno incluyen dioxolanilo, oxanilo, dihidrofuranilo, dioxanilo o morfolinilo.

Los grupos carbocíclicos pueden ser grupos alicíclicos (por ejemplo, grupos cicloalquilo o cicloalquenilo como se definen en la presente memoria) o grupos arilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. El término “arilo” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos que tienen al menos un anillo aromático incluyendo grupos fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El término “arilo” abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido mediante un anillo aromático, o mediante un anillo no aromático.

El compuesto de la fórmula (1) puede contener grupos cíclicos saturados que se pueden unir al resto de la molécula mediante uno o más enlaces. Cuando el grupo cíclico está unido al resto de la molécula por dos o más enlaces, estos enlaces (o dos de estos enlaces) se pueden hacer al mismo átomo (normalmente un átomo de carbono) del anillo o diferentes átomos del anillo. Cuando los enlaces están hechos al mismo átomo del anillo, esto da como resultado un grupo cíclico con un único átomo (normalmente un carbono cuaternario) enlazado a dos grupos. En otras palabras, cuando el compuesto de la fórmula (1) incluye un grupo cíclico, ese grupo puede estar unido al resto de la molécula por un enlace o el grupo cíclico y el resto de la molécula pueden tener un átomo en común, por ejemplo, un compuesto de espiro.

Los grupos heterocíclicos o carbocíclicos pueden cada uno estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes cuando se indique. Por ejemplo, los grupos heterocíclicos o carbocíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico o carbocíclico sea monocíclico o bicíclico, típicamente está no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes como se define en la presente memoria. Cuando el grupo cíclico está saturado, puede haber 2 sustituyentes unidos al mismo carbono (cuando los sustituyentes son los mismos, esto se puede denominar disustitución “gem” o geminal).

Solo se permite una combinación de sustituyentes si tal combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente viable (es decir, uno que no esté sustancialmente alterado cuando se almacena a 40°C o menos durante al menos una semana).

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que componen los compuestos de la invención se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la invención no exceda de 1000. Más normalmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo, menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de 525 y por ejemplo, es 500 o menor.

Sales, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, N-óxidos, Ésteres, e Isótopos

Una referencia a un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos de los mismos también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros geométricos y estereoquímicos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, e isótopos, por ejemplo, como se discute a continuación; particularmente, las sales o tautómeros o isómeros geométricos o estereoquímicos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más particularmente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos, incluso más particularmente las sales o tautómeros o solvatos de los mismos.

Sales

Muchos compuestos de la fórmula (0) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en determinados casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas dichas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a com-

puestos de la fórmula (0) incluyen las formas de sales de los compuestos.

Las sales de la presente invención puede sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. En general, pueden prepararse dichas sales mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se usa un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Las sales de adición de ácidos (mono o disales) pueden formarse con una variedad amplia de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen mono o disales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-gluocónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálicos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácido acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal particular es la sal de clorhidrato.

Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), entonces la sal se puede formar con bases orgánicas o inorgánicas, generando un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales álcali, tales como Li^+, Na^+ y K^+, cationes de metales alcalinotérreos, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+} o Zn^+. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de la fórmula (0) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante la reacción con un agente alquilante según los métodos conocidos ampliamente por el experto en la técnica. Dichos compuestos de amonio cuaternario se encuentran dentro del alcance de la fórmula (0).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las formas salinas de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge et al., 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts,” J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, también pueden prepararse sales que no son farmacéuticamente aceptables mediante formas intermedias que pueden después convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. También forman parte de la invención dichas formas de sales que no son farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (por ejemplo, una solución acuosa) que contiene un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos y ejemplos de los mismos como se describe en la presente memoria en la forma de una sal en una concentración mayor de 10 mg/ml, típicamente mayor de 15 mg/ml y particularmente mayor de 20 mg/ml.

N-óxidos

Los compuestos de la fórmula (0) que contienen una función de amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente memoria a un compuesto de la fórmula (0) que contiene una función de amina tam-

bién incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones de amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

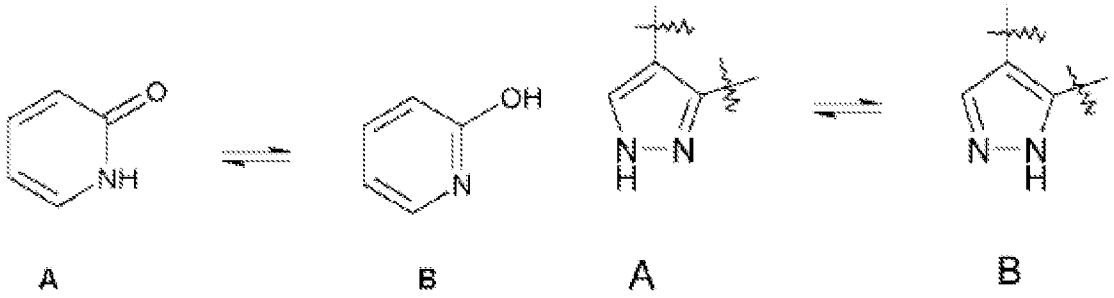
Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Más particularmente, los N-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

En una realización de la invención, el compuesto es un N-óxido, por ejemplo, de un átomo de nitrógeno en un grupo heteroarilo, por ejemplo, una N-óxido de piridina.

Isómeros geométricos y tautómeros

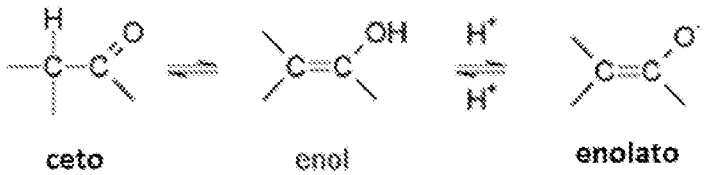
Los compuestos de la fórmula (0) pueden existir en un número de formas tautoméricas e isoméricas geométricas diferentes y las referencias a los compuestos de la fórmula (0) incluyen todas dichas formas. Para evitar la duda, cuando un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas o isoméricas geométricas y solo se describe o se muestra una específicamente, también se abarcan todas las demás con la fórmula (0), (1) y la subfórmula de las ismas.

Por ejemplo, determinados anillos de heteroarilo pueden existir en las dos formas tautoméricas tales como A y B que se indican a continuación. Por simplicidad, una fórmula puede ilustrar una forma pero la fórmula se debe considerar como que abarca ambas formas tautoméricas.



o

Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abajo), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/acinitro.

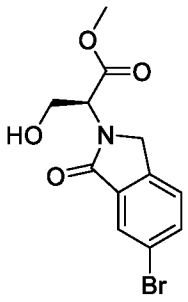


Estereoisómeros

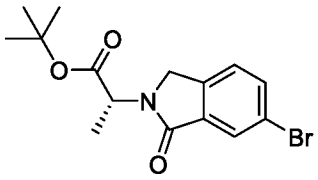
A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles.

Cuando una estructura no está limitada a una forma isomérica particular, pero cubre cualquier forma isomérica del compuesto y las mezclas de las formas isoméricas, la configuración del estereocentro no está especificada y se representa con líneas rectas.

El convenio de usar líneas “punteadas” o “en cuña” para indicar la estereoquímica se ha usado para designar formas estereoquímicas particulares, por ejemplo, como se muestra por los dos intermedios sintéticos a continuación.



(S)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxipropanoato de metilo



(R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo

Cuando los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas contienen uno o más centros quirales y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas o escalémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto indique lo contrario.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros *d* y *l*) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta mediante el uso de la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415.

Los isómeros ópticos pueden separarse mediante un número de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y dichas técnicas son conocidas ampliamente por el experto en la técnica.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferencial y después disociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base libre. Asimismo, los isómeros ópticos de los compuestos ácidos se pueden separar mediante la formación de sales diastereoisoméricas con aminas quirales tales como Brucina, Cinchonidina, quinina, etc.

La separación enantiomérica adicional se puede lograr uniendo de manera covalente un auxiliar quiral enantioméricamente puro en el compuesto y después realizando la separación de diastereoisómeros usando métodos convencionales tales como cromatografía. Esto después sigue por la escisión de la unión covalente antes mencionada para generar el producto enantioméricamente puro adecuado. Por ejemplo, los isómeros ópticos de los compuestos quirales que contienen un grupo hidroxilo libre se pueden separar formando ésteres ácidos de Mosher y después separando los diastereoisómeros resultantes mediante cromatografía, seguido por la escisión del éster para regenerar el grupo hidroxilo libre.

Cuando los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede mostrar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico solamente uno de un par de enantiómeros o solamente uno de una pluralidad de diastereoisómeros. En consecuencia, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que tienen uno o más centros quirales, en donde al menos el 55 % (por ejemplo al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (0), (1) y las subfórmulas de las mismas está presente como un isómero óptico único (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por

ejemplo, sustancialmente todos) de la cantidad total del compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas puede estar presente como un isómero óptico único (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

Los compuestos que comprenden dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados o cíclicos bivalentes puede tener la configuración *cis* o *trans*. Los términos cis y trans cuando se usan en la presente memoria son según la nomenclatura de Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo.

Aquellos compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que son estereoquímicamente puros son de especial interés. Cuando un compuesto de la fórmula (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se especifica por ejemplo como R, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero S. Si un compuesto de la fórmula (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z. Los términos cis, trans, R, S, E y Z son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Variaciones isotópicas

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, en donde uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente a la masa atómica o al número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H (D) y ^{3}H (T), carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I, ^{125}I y ^{131}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

Determinados compuestos marcados isotópicamente de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, también pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas ya que se pueden usar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto etiquetado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los métodos para detectar o identificar pueden usar compuestos que están marcados con agentes de etiquetado tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa), etc. Los isótopos radiactivos de titrio, es decir, ^{3}H (T), y carbono-14, es decir ^{14}C son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección inmediatos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H (D), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas dando como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. En particular, cada referencia a hidrógeno en la solicitud se debe interpretar como que cubre ^{1}H y ^{2}H, ya sea si el hidrógeno se define explícitamente, o si el hidrógeno está presente implícitamente para satisfacer la valencia del átomo importante (en particular de carbono).

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación objetivo.

Los compuestos marcados isotópicamente de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo no marcado anteriormente utilizado.

Ésteres

Los ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico, ésteres aciloxi y ésteres de fosfato de los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están abarcados por las Fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas. Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7}, un grupo heterocíclico de C_{3-12}, o un grupo arilo de C_{5-12}, particularmente un grupo alquilo de C_{1-6}. Los ejemplos particulares de grupos ésteres incluyen, pero no se limitan a, -$C(=O)OCH_3$, -$C(=O)OCH_2CH_3$, -$C(=O)OC(CH_3)_3$, y -C(=O)OPh. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por -OC(=O)R, en donde R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo

de C_{1-6}, un grupo heterocíclico de C_{3-12}, o un grupo arilo de C_{5-12}, particularmente un grupo alquilo de C_{1-6}. Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, -OC(=O)CH_3 (acetoxi), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, y -OC(=O)CH_2Ph. Los ejemplos de ésteres de fosfato son aquellos derivados de ácido fosfórico.

En una realización de la invención, las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas incluyen dentro de su alcance, ésteres de compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que tienen un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas no incluyen dentro de su alcance, ésteres de compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que tienen un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo.

Solvatos y formas cristalinas

También abarcados por las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas están cualquier forma polimórfica de los compuestos, y solvatos tales como hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolventes. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende comprender tanto solvatos aislables como en fase de solución. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos en la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos para la preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipular la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y usadas por mucho tiempo si un hidrato u otro solvato se ha formado por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de dichas técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de monocristal o difracción de rayos X de polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocido como RMN de rotación del ángulo mágico o MAS-RMN). Dichas técnicas son parte del kit de herramientas analíticas estándares del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS.

De manera alternativa, el experto en la técnica puede formar de manera deliberada un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente necesaria para el solvato particular. Después, los métodos estándares descritos anteriormente, se pueden usar para establecer si se han formado solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tal, pretenden estar incluidas en el alcance de la invención.

Complejos

Las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas también incluyen dentro de su alcance, complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos. Los compuestos de inclusión, clatratos y complejos de metal se pueden formar mediante métodos bien conocidos por los expertos.

Profármacos

Es posible producir profármacos de los compuestos de la fórmula (0), (1) y subfórmula de los mismos. Por "profármaco" se entiende por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácidos carboxílicos (-C(=O)OH) en el compuesto original con, cuando sea adecuado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido por la desprotección si es necesario.

Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula -C(=O)OR en donde R es:

alquilo de C_{1-7} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo de C_{1-7} (por ejemplo, aminoetil; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolin)etill); y

aciloxi-alquilo de C_{1-7} (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-oxaniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-oxaniloxi)carboniloxietilo; (4-oxanil)carboniloximetilo; y 1-(4-oxanil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia con profármaco y enzimas dirigidas por antígeno (ADEPT), la terapia con profármaco y enzimas dirigidas por genes (GDEPT) y la terapia con profármaco y enzimas dirigida por ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido. En una realización, las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas no incluyen los profármacos de los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, dentro de su alcance.

Métodos para la preparación de los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas

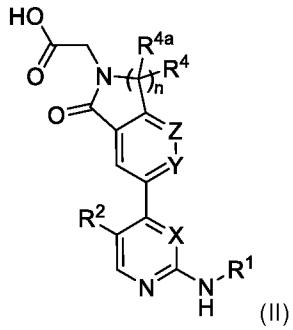
En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (1) también incluyen la fórmula (0) y todos los demás subgrupos (por ejemplo, las fórmulas (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7), (7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) y (11)), los subconjuntos y los ejemplos de los mismos como se definen en la presente memoria.

Los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se pueden preparar según los métodos sintéticos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Según un aspecto adicional de la invención (realización 2.1), se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma tal y como se define en la presente memoria, cuyos procesos comprenden:

(a)

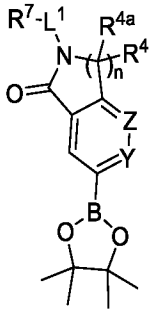
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

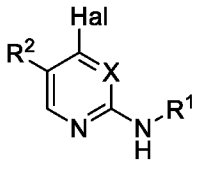
con un compuesto de la fórmula HNR^8R^9 en condiciones de formación de amida; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

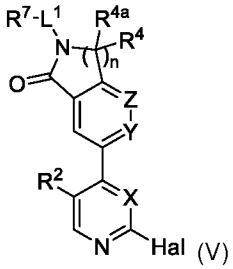
con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en la presencia de un catalizador de paladio, en donde Hal es un grupo saliente adecuado tal como haluro; o

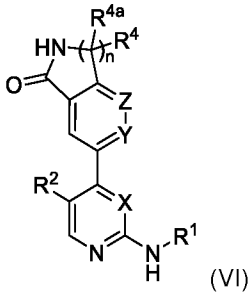
(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en donde Hal es un grupo saliente adecuado tal como haluro, con un compuesto de la fórmula R^1NH_2; o

(iv) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula R^7L^1-J, en donde J es un grupo saliente adecuado; y/o

(b) desproteger un derivado protegido de un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma; y/o

(c) interconvertir un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma o un derivado protegido del mismo a un compuesto adicional de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma o un derivado protegido del mismo; y

(d) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (2) y las sub-fórmulas de la misma;

en donde X es N, Y es CH, R^{4a} es H y R^1, R^2, R^4, R^7, L^1, y Z son como como se definen en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179.

El proceso (a)(i) típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula HNR^8R^9 en la presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado tal como HATU, TBTU o HBTU o anhídrido 1-propanofosfónico y una base adecuada tal como trietilamina o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como dioxano, DMF o DCM o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 60°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 1.

El proceso (a)(ii) típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 80 o 100°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 124.

El proceso (a)(iii) típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en un disolvente adecuado tal como dioxano, EtOH o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 60 o 90°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 102.

El proceso (a)(iii) comprende de manera alternativa agitar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en la presencia de un catalizador adecuado tal como bis(dibencilideneacetona) paladio y un ligando adecuado tal como XPhos y una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada de, por ejemplo, 90 o 150°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 189.

El proceso (b) típicamente comprende cualquier reacción de desprotección adecuada, las condiciones de la cual dependerán de la naturaleza del grupo protector. Cuando el grupo protector represente tBoc o 2,4-dimetoxibencilo, dicha reacción de desprotección comprenderá típicamente el uso de un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Por ejemplo, el ácido puede comprender adecuadamente ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno y el disolvente puede comprender adecuadamente diclorometano, acetato de etilo, dioxano, metanol o agua, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 113.

Se apreciará que, cuando el grupo protector representa tBoc, la desprotección usando un ácido adecuado como se describe anteriormente puede generar un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma como una sal farmacéuticamente aceptable, que se puede aislar directamente. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma se pueden aislar como la base libre usando métodos bien conocidos en la técnica y después opcionalmente convertir a una sal farmacéuticamente aceptable según el proceso (d).

El proceso (c) comprende típicamente procedimientos de interconversión conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en los compuestos de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma, un primer sustituyente se puede convertir mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica en un segundo sustituyente alternativo. Los expertos en la técnica conocen una amplia variedad de interconversiones de grupos funcionales para convertir un compuesto precursor a un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma, como se describe, por ejemplo, en Advanced Organic Chemistry by Jerry March & Michael B Smith, 7th Edition, John Wiley & Sons, 2013.

El proceso (d) se puede llevar a cabo por tratamiento de un compuesto de fórmula (2) y las subfórmulas de la misma en forma de base libre, disueltas en un disolvente adecuado, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, posterior aislamiento de la sal resultante mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, evaporación del disolvente o cristalización.

Si es adecuado, las reacciones antes descritas en los procesos (a), (b) y (c) están seguidas o precedidas por una o más reacciones conocidas por los expertos en la técnica y que se realizan en un orden adecuado para lograr las sustituciones necesarias para proporcionar otros compuestos de fórmula (2) y subfórmulas de la misma. Los ejemplos no limitantes de dichas reacciones cuyas condiciones se pueden encontrar en la bibliografía incluyen:

protección de funciones reactivas,

desprotección de funciones reactivas,

halogenación,

deshalogenación,

desalquilación,

alquilación de amina, anilina, alcohol y fenol,

reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,

reacciones de cicloadición en grupos adecuados,

reducción de nitro, ésteres, ciano, aldehídos,

reacciones de acoplamiento catalizado por metal de transición,

acilación,

sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,

saponificación/hidrólisis de grupos ésteres,

amidificación o transesterificación de grupos ésteres,

esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,

intercambio de halógeno,

sustitución nucleofílica con amina, tiol o alcohol,

aminación reductora,

formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,

oxidación de S,

oxidación de N, y

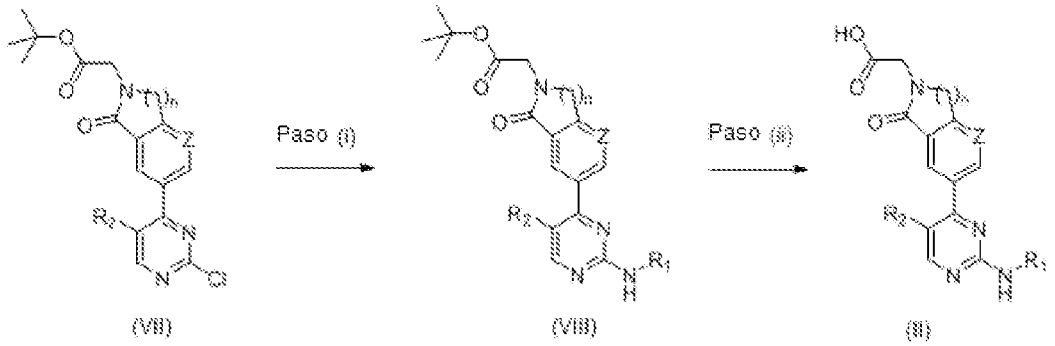
salificación.

Intermedios para el proceso (a)

Los compuestos de la fórmula (II) en donde n, R^1, R^2 y Z son como se definieron anteriormente, R^3 es -$CH_2CONR^8R^9$, R^4 y R^{4a} son H, Y es CH y X es N, se pueden preparar según el siguiente Esquema 1:

El paso (i) del Esquema 1 típicamente comprende agitar un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula R'NH2 en un disolvente adecuado tal como dioxano, EtOH o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 o 90 °C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 4.

Esquema 1

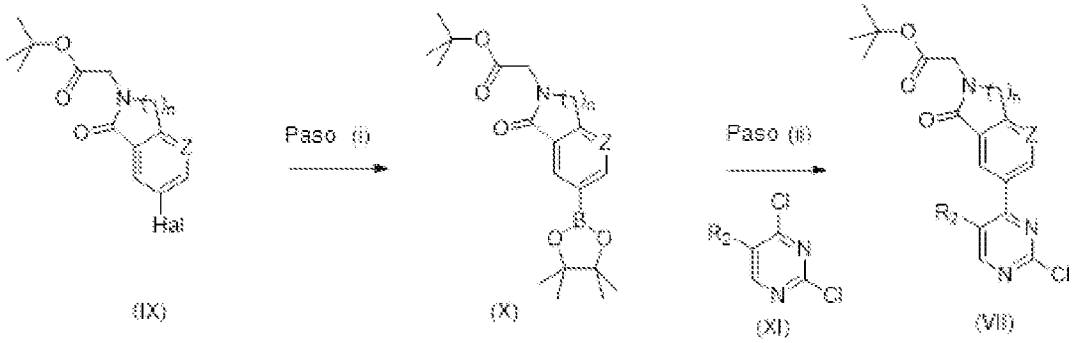


(VII) (VIII) (II)

El paso (ii) del Esquema 1, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (VIII) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetato de etilo, dioxano, metanol o agua, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 5.

Los compuestos de la fórmula (VII) en donde n, R^2, R^3, y Z son como se definieron en la fórmula (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y R^4 y R^{4a} son H, X es N, e Y es CH y se pueden preparar según el siguiente Esquema 2:

Esquema 2



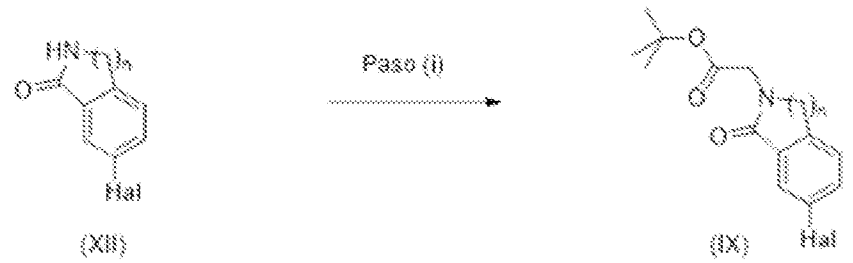
En el Esquema 2, Hal representa un grupo saliente de halógeno adecuado, por ejemplo, C!, Br o I.

El paso (i) del Esquema 2 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (IX) con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador adecuado tal como el complejo $PdCl_2$(dppf) y una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como dioxano en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 a 100°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 2.

El paso (ii) del Esquema 2 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 a 100°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 3.

Los compuestos de fórmula (IX) en donde n = 1 o 2 e Y y Z son CH se pueden preparar según el siguiente Esquema 3:

Esquema 3

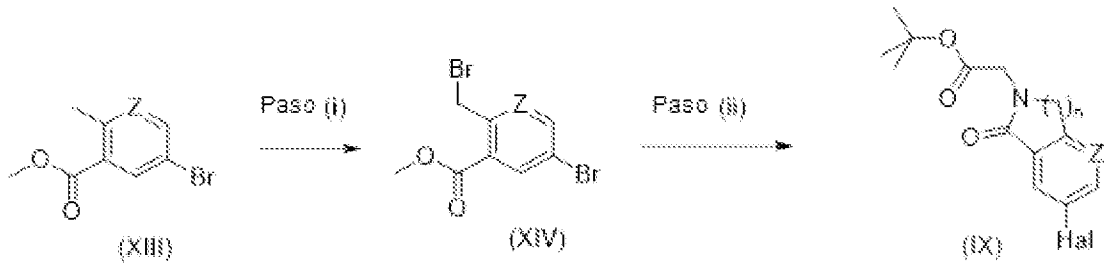


El paso (i) del Esquema 3 típicamente comprende agitar un compuesto comercialmente disponible de la fórmula (XII) con un agente alquilante adecuado tal como 2-bromoacetato de terc-butilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura reducida, por ejemplo, de 4°C. Un ejemplo

de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 1.

Los compuestos de fórmula (IX) en donde n = 1, Y=CH y Z es como se definió en la fórmula general (0), (1) y las subfórmulas de las mismas anteriores, se pueden preparar según el siguiente Esquema 4:

Esquema 4



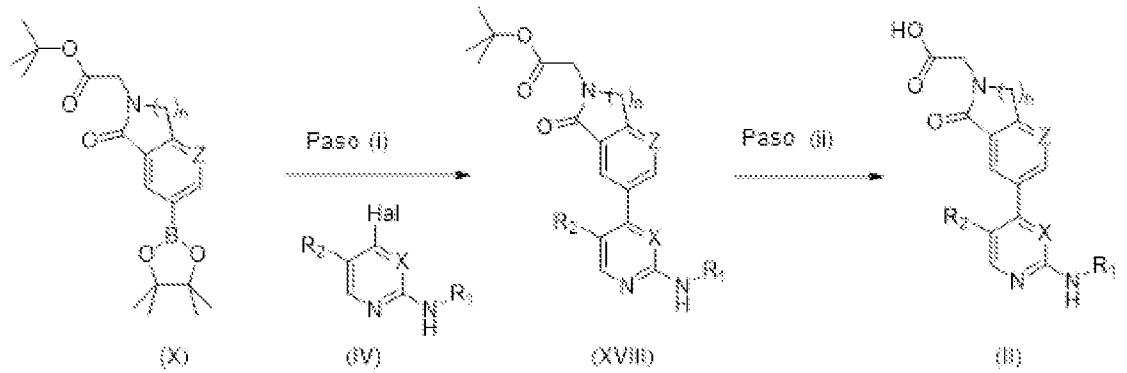
El paso (i) del Esquema 4 comprende típicamente agitar un compuesto de fórmula (XIII) con un agente de bromación adecuado tal como N-bromosuccinimida con un iniciador radical adecuado tal como peróxido de benzoilo o azaisobutironitrilo en un disolvente adecuado tal como dicloroetano. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 6.

El paso (ii) del Esquema 4 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XIV) con terc-butilglicinato en la presencia de una base adecuada tal como trimetilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como tolueno o acetonitrilo. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 120°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 7.

La bromación y el cierre del anillo para formar una lactama (mostrado por la fórmula (IX) anterior) también se puede usar para preparar compuestos intermedios más avanzados, por ejemplo, intermedio en donde el grupo “Hal” en la fórmula (IX) se sustituye por un grupo 2-halo-pirimidina. Un ejemplo de una secuencia de reacciones para preparar dichos intermedios se proporciona en las Preparaciones 225 a 227, 401 y 402 a continuación.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (II) en donde n, R^1, R^2, X y Z son como se definieron anteriormente e Y es CH se pueden preparar según el siguiente Esquema 5:

Esquema 5

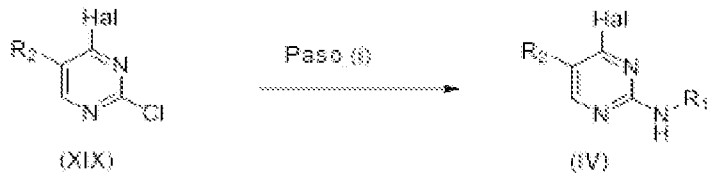


El paso (i) del Esquema 5 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XVI) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio o XPhos Pd G3 y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 a 100°C. Un procedimiento de ejemplo para los pasos (i) y (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 19.

El paso (ii) del Esquema 5, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XVIII) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetato de etilo, dioxano, metanol o agua, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 20.

Los compuestos de fórmula (IV) en donde X es N se pueden preparar según el siguiente Esquema 6:

Esquema 6



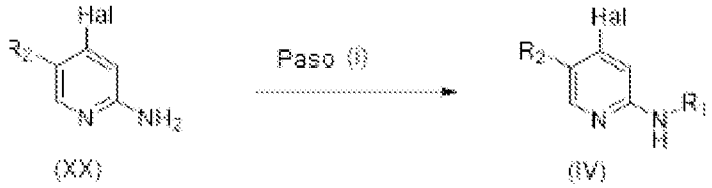
El paso (i) del Esquema 6 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en un disolvente adecuado tal como dioxano, THF, EtOH o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 a 90°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 17.

En una variación de la reacción mostrada en el Esquema 6 anterior, un compuesto de fórmula (XIX) en el que "Hal" se ha sustituido por OH (es decir, el compuesto es un 4-pirimidona) y el átomo de cloro se sustituye por metilsulfanilo se puede hacer reaccionar con una amina R^1NH_2 a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 130°C). El grupo hidroxi en el anillo de pirimidina se puede sustituir después por cloro mediante la reacción con un agente de cloración tal como $POCl_3$. Dicha secuencia de reacciones se muestra en las Preparaciones 112 y 113 a continuación.

Como una variación adicional de la reacción mostrada en el Esquema 6 anterior, se puede usar una reacción de aminación catalizada por paladio (por ejemplo, bajo las condiciones de la reacción de Buchwald Hartwig) para convertir el intermedio de cloro (XIX) en la amina (IV).

Los compuestos de fórmula (IV) en donde X es CH se pueden preparar según el siguiente Esquema 7:

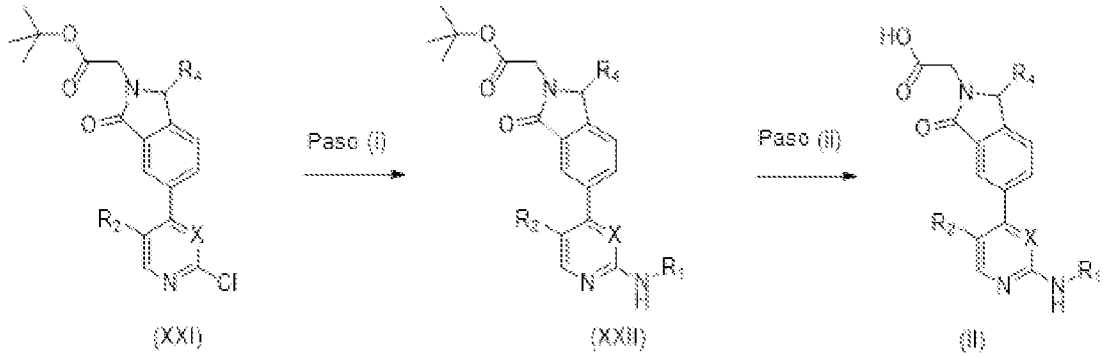
Esquema 7



El paso (i) del Esquema 7 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XX) con una cetona adecuada R^1=O en la presencia de un agente de reducción adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como dicloroetano. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura reducida o elevada, por ejemplo, una temperatura en el intervalo de 0 a 60°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 135.

Los compuestos de fórmula (II) en donde R^1, R^2, y X son como se definieron anteriormente, Y y Z son CH, n =1, R^4 es alquilo y R^{4a} es H, se pueden preparar según el siguiente Esquema 8:

Esquema 8

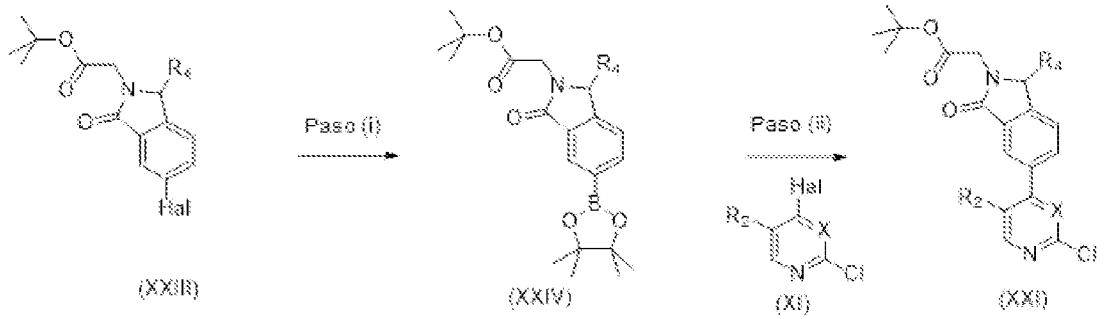


El paso (i) del Esquema 8 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXI) con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en un disolvente adecuado tal como dioxano, EtOH o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 o 90°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 33.

El paso (ii) del Esquema 1, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXII) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetato de etilo, dioxano, metanol o agua, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 5.

Los compuestos de fórmula (XXI) en donde R^2, X son como se definieron en las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, Y y Z son CH, n=1, R^4 es alquilo y R^{4a} es H, se pueden preparar según el siguiente Esquema 9:

Esquema 9



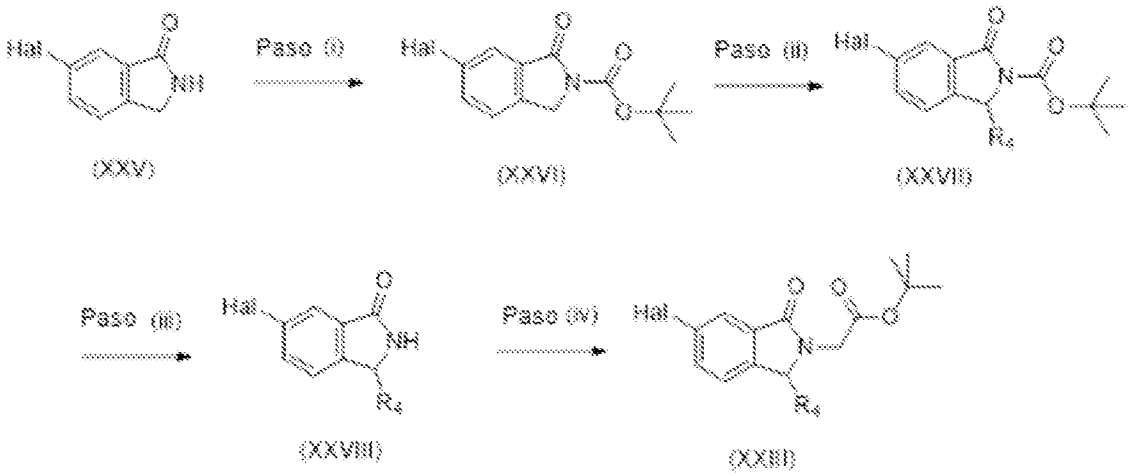
En el Esquema 9, Hal representa un grupo saliente de halógeno adecuado, por ejemplo, Cl, Br o I.

El paso (i) del Esquema 9 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXIII) con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador adecuado tal como el complejo $PdCl_2$(dppf) y una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como dioxano en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 o 100°C.

El paso (ii) del Esquema 9 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (XI) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 a 100°C. Un procedimiento de ejemplo para los pasos (i) y (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 32.

Los compuestos de fórmula (XXIII) en donde n =1, Y y Z son CH, R^4 es alquilo y R^{4a} es H, se pueden preparar según el siguiente Esquema 10:

Esquema 10



En el Esquema 10, Hal representa un grupo saliente de halógeno adecuado, por ejemplo, C!, Br o I.

El paso (i) del Esquema 10 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXV) con dicarbonato de di-terc-butilo en la presencia de una base adecuada tal como trimetilamina y un catalizador nucleofílico tal como DMAP en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (i) se muestra en la presente memoria en la Preparación 21.

El paso (ii) del Esquema 10 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXVI) con una base adecuada tal como hexametildisilazida de litio durante un período adecuado tal como 1 hora en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de un tratamiento con un agente de alquilación adecuado tal como un haluro, mesilato o triflato de alquilo. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura reducida, por ejemplo, de -78 a 0°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 29.

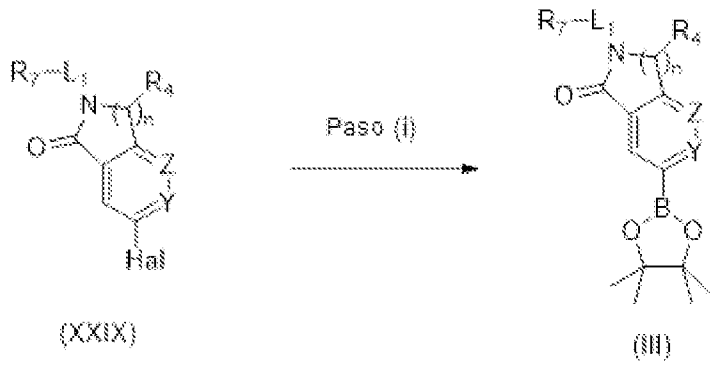
El paso (iii) del Esquema 10, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXVII) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dioxano. Dicho proceso normalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente pero también se puede llevar a cabo a temperatura reducida o elevada. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 30.

El paso (iv) del Esquema 10 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXVIII) con un agente alquilante adecuado tal como 2-bromoacetato de terc-butilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida o NMP. Dicho proceso normalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente pero también se puede llevar a cabo a temperatura reducida o elevada. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 1.

Los compuestos de fórmula (XXIII) en donde n=1, Y y Z son CH, R^4 es alquilo y R^{4a} es H, también se pueden preparar mediante una variación de la secuencia de las reacciones en el Esquema 4 anterior pero en donde el grupo bromometilo en el compuesto (XIV) del Esquema 4 se sustituye por un grupo Alk-CH(Br)-. Un ejemplo de esta variación se muestra en las Preparaciones 347 y 348 a continuación.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar según el siguiente Esquema 11:

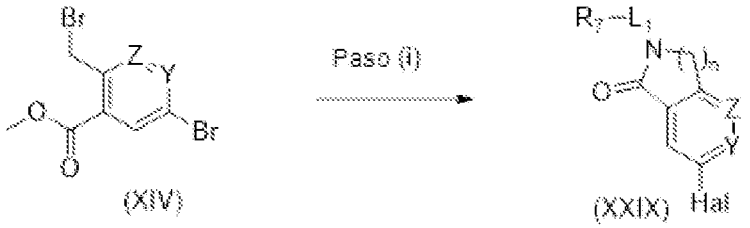
Esquema 11



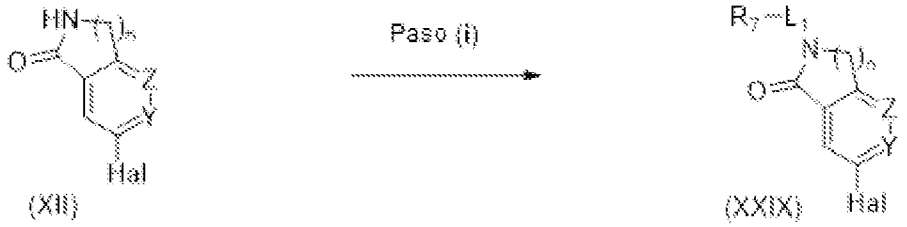
El paso (i) del Esquema 11 típicamente comprende agitar un compuesto de la fórmula (XXIII) con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador adecuado tal como el complejo $PdCl_2$(dppf) o XPhos Pd G3 y una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como dioxano en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 80 o 100°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 86.

Los compuestos de fórmula (XXIX) se pueden preparar según el siguiente Esquema 12 o Esquema 13, en donde R^7L es como se definió en las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas.

Esquema 12



Esquema 13

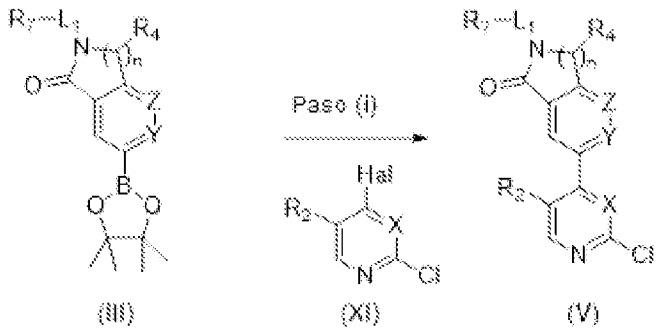


El paso (i) de Esquema 12 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XIV) con una amina adecuada en la presencia de una base adecuada tal como trimetilamina en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o tolueno. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 70 o 100°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 78.

El paso (i) del Esquema 13 típicamente comprende agitar un compuesto comercialmente disponible de fórmula (XII) con un agente alquilante adecuado en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura reducida, por ejemplo, de 4°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 43.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar según el siguiente Esquema 14:

Esquema 14



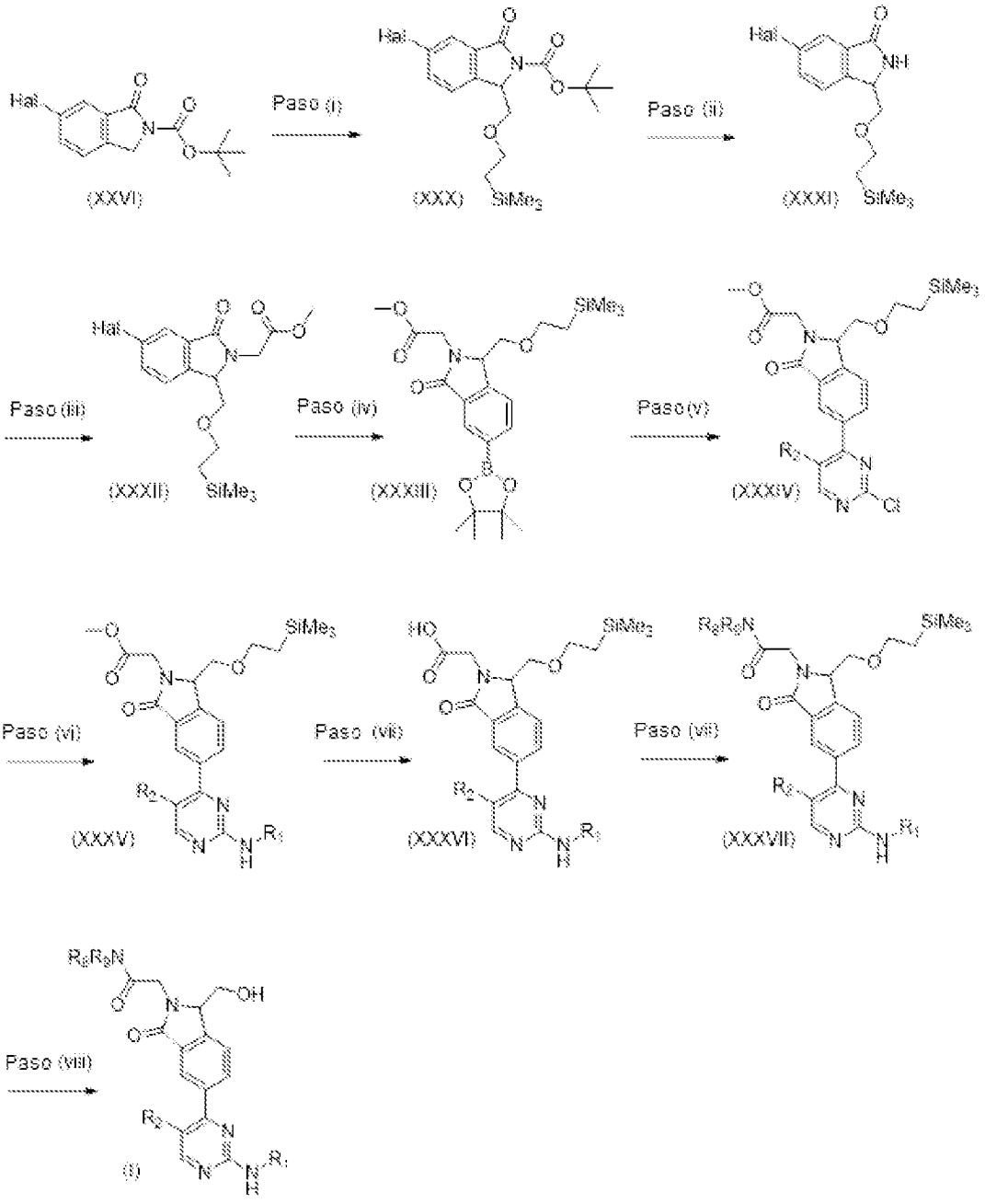
En el Esquema 14, Hal representa un grupo saliente de halógeno adecuado, por ejemplo, C!, Br o I.

El paso (i) del Esquema 14 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XI) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 o 100°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 90.

Intermedios para el proceso (b)

Los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, en donde n =1, Y y Z son CH, R^4 es hidroxialquilo y R^{4a} es H, se pueden preparar según el siguiente Esquema 15:

Esquema 15



En el Esquema 15, Hal representa un grupo saliente de halógeno adecuado, por ejemplo, C!, Br o I.

El paso (i) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXVI) con una base adecuada tal como hexametildisilazida de litio durante un período adecuado tal como 1 hora en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de un tratamiento con un agente alquilante adecuado tal como cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura reducida, por ejemplo, de -78°C a 0°C o una combinación de temperaturas en diferentes momentos. Un procedimiento de ejemplo para el paso (i) se muestra en la presente memoria en la Preparación 22.

El paso (ii) del Esquema 15, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXX) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dioxano. Dicho proceso normalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente pero también se puede llevar a cabo a temperatura reducida o elevada. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 23.

El paso (iii) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXI) con un agente alquilante adecuado tal como 2-bromoacetato de metilo en la presencia de una base adecuada tal como

hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como THF, dimetilformamida o NMP. Dicho proceso normalmente se lleva a cabo a 0°C pero también se puede llevar a cabo a temperatura reducida o elevada. Un procedimiento de ejemplo para el paso (iii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 24.

El paso (iv) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXII) con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador adecuado tal como el complejo $PdCl_2$(dppf) o XPhos Pd G3 y una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como dioxano en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 o 100°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 25.

El paso (v) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXIII) con un compuesto de fórmula (XI) en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base adecuada, tal como carbonato de potasio en una mezcla de disolvente acuoso adecuado tal como dioxano/agua en una atmósfera inerte. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80 o 100°C. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ii) se muestra en la presente memoria en la Preparación 26.

El paso (vi) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXIV) con un compuesto de la fórmula R^1NH_2 en un disolvente adecuado tal como dioxano, EtOH o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 o 90°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 27.

El paso (vii) del Esquema 15, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXV) con una base adecuada tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolvente acuosa adecuada tal como THF-agua. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 o 90°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en la Preparación 28.

El paso (viii) del Esquema 15 típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXXVI) con un compuesto de fórmula HNR^8R^9 en la presencia de un agente de acoplamiento de amida adecuado tal como HATU o HBTU o anhídrido 1-propanofosfónico y una base adecuada tal como trietilamina o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como dioxano, DMF o DCM o una mezcla de los mismos. Dicho proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60°C. Un ejemplo de dicha reacción se muestra en la presente memoria en el Ejemplo 1.

El paso (ix) del Esquema 15, típicamente comprende agitar un compuesto de fórmula (XXX) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Dicho proceso normalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente pero también se puede llevar a cabo a temperatura reducida o elevada. Un procedimiento de ejemplo para el paso (ix) se muestra en la presente memoria en la Preparación 98.

El Esquema 15 muestra específicamente la preparación de compuestos en donde R^4 es hidroximetilo pero otros compuestos de hidroxialquilo se pueden preparar usando un agente alquilante adecuado en el paso (i).

Los compuestos en donde R^4 es hidroxietilo también se pueden formar mediante los métodos descritos en los Ejemplos 601 a 604 a continuación.

Los compuestos de fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XIX) y (XX) están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en la bibliografía o mediante métodos similares a los descritos en los procedimientos experimentales de ejemplo a continuación. Se pueden preparar otros compuestos mediante la interconversión del grupo funcional usando métodos bien conocidos en la técnica.

Se apreciará que determinados compuestos, por ejemplo, compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, pueden existir en formas diastereoméricas y/o enantioméricas y que los procesos para su preparación pueden usar precursores sintéticos enantioméricamente puros.

De manera alternativa, se pueden usar precursores racémicos y las mezclas de diastereoisómeros generados en estos procesos se pueden separar mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo usando cromatografía preparativa quiral o no quiral o resolución usando derivados diastereoméricos: por ejemplo, cristalización de una sal formada con un ácido enantioméricamente puro tal como el ácido L-tartárico; o separación de enantiómeros de un derivado diastereomérico formado uniendo de manera covalente un auxiliar quiral enantioméricamente puro en el compuesto, seguido de la separación usando métodos convencionales tales como cromatografía quiral. La unión covalente antes mencionada se escinde después para generar el producto enantioméricamente puro adecuado.

En una realización adicional, la invención proporciona un intermedio novedoso. En una realización, la invención proporciona un intermedio novedoso seleccionado de los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI).

Grupos protectores

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una localización no deseada en la molécula. Los ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales pueden encontrarse en Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999). En particular, el compuesto se puede sintetizar en formas protegidas y los grupos protectores se pueden retirar para generar un compuesto de fórmula (1).

Un grupo hidroxi se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo; un éter de oxanilo (THP); un éter de bencilo, benzhidrilo (difenilmetilo), o de tritilo (trifenilmetilo); un éter de trimetilsililo o de t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH_3).

Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH$(OR)_2$) o cetal ($R_2C(OR)_2$), respectivamente, en donde el grupo carbonilo (>C=O) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una amida de metilo (-NHCO-CH_3); un carbamato de bencilo (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de t-butilo (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como un cabamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2(-fenilsulfonil)etilo (-NH-Psec).

Por ejemplo, en el Esquema 1 anterior, el resto R_1NH-CHR_2-$C(=O)NH_2$ contiene dos grupos amino, el primer grupo amino R_1NH- se puede proteger por medio de un grupo protector como se definió en la presente memoria anteriormente, siendo un grupo particular el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc) mientras se introduce la segunda amida NH_2. Cuando no se necesita una modificación posterior del grupo amino, el grupo protector se puede llevar por la secuencia de reacciones para proporcionar una forma protegida en el N de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas que se pueden desproteger después mediante métodos estándares (por ejemplo, tratamiento con ácido en el caso del grupo Boc) para proporcionar el compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas.

Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB) y grupos oxanilo (THP).

Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo de C_{1-7} (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo de C_{1-7} (por ejemplo, éster de trihaloalquilo de C_{1-7}); un éster de trialquilsililo de C_{1-7} alquilo de C_{1-7} ; o un éster de arilo de C_{5-20}-alquilo de C_{1-7} (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo; éster de para-metoxibencilo. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

Aislamiento, purificación y análisis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar según las técnicas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica y los ejemplos de dichos métodos incluyen técnicas de cromatografía tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía flash) y HPLC.

LC-MS Preparativa

Una técnica de utilidad particular para purificar los compuestos es la cromatografía líquida preparativa usando espectrometría de masas como medio de detectar los compuestos purificados que surgen de la columna de cromatografía.

La LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos descritos en la presente memoria. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método de LC

de gradiente preparativo implicará varias columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y después usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9. Los ejemplos de dichos sistemas para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describen en la sección de Ejemplos de esta solicitud.

Cromatografía preparativa aquiral

La purificación por HPLC de los compuestos se puede llevar a cabo usando los métodos descritos en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution, The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007, y métodos análogos a estos.

Cromatografía preparativa quiral

Las separaciones preparativas usando Fases estacionarias quirales (CSPs) son la técnica natural para aplicar la resolución de las mezclas enantioméricas. Igualmente, se puede aplicar a la separación de diastereómeros y moléculas aquirales. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar separaciones quirales preparativas en CSPs y después usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Recristalización

Los métodos de recristalización de los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y sales de las mismas se pueden llevar a cabo mediante métodos bien conocidos por los expertos, véase, por ejemplo,(P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH). Los productos obtenidos de una reacción orgánica rara vez son puros cuando se aíslan directamente de la mezcla de reacción. Si el compuesto (o la sal del mismo) es sólido, se puede purificar y/o cristalizar mediante la recristalización de un disolvente adecuado. Un buen disolvente de recristalización debería disolver una cantidad moderada de la sustancia a purificar a temperaturas elevadas pero solo una cantidad pequeña de la sustancia a una temperatura menor. Debería disolver impurezas fácilmente a temperaturas bajas o nada en absoluto. Finalmente, el disolvente se debe poder retirar fácilmente del producto purificado. Esto normalmente significa que tiene un punto de ebullición relativamente bajo y un experto en la técnica conocerá los disolventes de recristalización para una sustancia particular, o si esa información no está disponible, probará varios disolventes. Para obtener un buen rendimiento del material purificado, se usa la cantidad mínima de disolvente caliente para disolver todo el material impuro. En la práctica, se usa un 3-5% más del disolvente necesario para que la solución no se sature. Si el compuesto impuro contiene una impureza que es insoluble en el disolvente, se puede retirar después por filtración y después se debe permitir que la solución se cristalice. Además, si el compuesto impuro contiene trazas de material con color que no son naturales del compuesto, se puede eliminar añadiendo una cantidad pequeña de agente decolorante, por ejemplo, carbón activo a la solución caliente, filtrándola y después permitiendo que se cristalice. Normalmente, la cristalización se produce de manera espontánea después de enfriar la solución. Si no ocurre, la cristalización se puede inducir enfriando la solución a una temperatura menor a la temperatura ambiente o añadiendo un cristal único de material puro (un cristal semilla). La recristalización también se puede llevar a cabo y/o se puede optimizar el rendimiento usando un anti-disolvente o co-disolvente. En este caso, el compuesto se disuelve en un disolvente adecuado a temperatura elevada, se filtra y después se añade un disolvente adicional en el cual el compuesto requerido tiene una solubilidad baja para facilitar la cristalización. Después, típicamente, los cristales se aíslan usando filtración al vacío, se lavan y se secan, por ejemplo, en un horno o mediante desecación.

Diversos métodos de purificación

Otros ejemplos de métodos de purificación incluyen sublimación, que incluye un paso de calentamiento al vacío, por ejemplo, usando un dedo frío y cristalización de fundición (Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001).

Análisis

Los compuestos de la invención se pueden analizar y sus estructuras se pueden determinar mediante métodos estándar, por ejemplo, métodos espectroscópicos tales como cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los sistemas de LC-MS que se pueden usar están establecidos en la sección de Ejemplos de esta solicitud.

Propiedades biológicas

Se contempla que el compuesto de la invención será útil en Medicina o en terapia.

Los compuestos de la invención, subgrupos y ejemplos de los mismos, son inhibidores de ERK1/2, y serán útiles para prevenir o tratar las enfermedades, estados o afecciones descritas en la presente memoria, por ejemplo, las enfermedades y afecciones discutidas a continuación y las enfermedades y afecciones descritas en la sección de "Antecedentes de la invención" en donde ERK1/2 tiene un papel importante. Además, los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por ERK1/2, por ejemplo, enfermedades o afecciones tales como cánceres, en los que la actividad de ERK1/2 es necesaria o regulada de manera positiva como resultado de las mutaciones activantes dentro de los componentes anteriores (tales como RAS, K-RAS, NRAS y RAF) de la vía de MAPK.

Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de una enfermedad, estado o afección, tal como cáncer, incluyen dentro de su alcance, aliviar o reducir la incidencia de la enfermedad o afección. Por lo tanto, por ejemplo, se contempla que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Por consiguiente, en realizaciones adicionales de la invención (realizaciones 3.1 a 3.5), se proporcionan:

3.1 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en la Medicina.

3.2 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por ERK1/2.

3.5 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección mediada por ERK1/2.

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y subgrupos de las mismas son inhibidores de ERK1/2. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen una potencia inhibidora contra ERK1 o ERK2 y en particular contra ERK1/2.

Los compuestos particulares de la invención son aquellos que tienen valores de IC_{50} menores de 0,1 μM.

Los compuestos inhibidores de ERK de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas son capaces de unirse a ERK1/2 y de mostrar su potencia para ERK1/2. En una realización, los compuestos inhibidores de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas presentan selectividad para ERK1/2 sobre otros miembros de la familia de las cinasas, y pueden ser capaces de unirse a y/o mostrar inhibición de ERK1 y/o ERK2 en preferencia para unirse a y/o mostrar inhibición de otros de los miembros de la familia de las cinasas.

La función de ERK1/2 para controlar la señalización celular, también se ha vinculado con muchas enfermedades, incluyendo trastornos asociados con la acumulación celular (por ejemplo, cáncer, trastornos autoinmuntarios, inflamación y restenosis), trastornos donde la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida celular (por ejemplo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, AIDS, isquemia (accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) y osteoporosis o para tratar enfermedades autoinmuntarias tales como la esclerosis múltiple (MS).

La enfermedad o afección mediada por ERK1/2 a la que se hace referencia en una cualquiera de las realizaciones 3.2 a 3.5 puede ser una cualquiera o más de una de las enfermedades y trastornos anteriores.

Por lo tanto, también se comprende que los compuestos de la invención como se definen en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 pueden ser útiles para tratar otras afecciones tales como inflamación, hepatitis, colitis ulcerosa, gastritis, autoinmunidad, inflamación, restenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, afecciones neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica y esclerosis lateral amiotrófica, AIDS, isquemia, tal como lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal, isquemia cerebral, lesión por reperfusión/isquemia cerebral (I/R), isquemia por lesión del CNS crónica y aguda, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, enfermedades autoinmuntarias tales como esclerosis múltiple (MS) y diabetes Tipo I y enfermedades oculares tales como degeneración de la retina que da como resultado la pérdida del control de la muerte celular programada.

Como consecuencia de su afinidad por ERK1/2, los compuestos de la invención serán útiles para proporcionar un medio para controlar la señalización celular. Por lo tanto se anticipa que los compuestos pueden resultar útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cáncer.

Por consiguiente, en las realizaciones adicionales (realizaciones 3.8 a 3.11), la invención proporciona:

3.8 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en la prevención o tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer.

3.11 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso para aliviar o reducir la incidencia de trastornos proliferativos tales como cáncer.

Los ejemplos de cánceres (y sus contrapartes benignas) que se pueden tratar (o inhibir) según las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores incluyen, pero no se limitan a, tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de varios tipos incluyendo adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células de transición y otros carcinomas) tales como carcinomas de la vejiga y las vías urinarias, mamas, tracto gastrointestinal (incluyendo el esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, pancreas exócrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas pulmonares de células pequeñas, carcinomas pulmonares de células no pequeñas, carcinomas bronquio alveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdalas, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular tiroideo), suprarenal, próstata, piel y anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevos displásicos); neoplasias malignas hematológicas (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de malignidad límite, incluyendo neoplasias malignas hematológicas y afecciones relacionadas de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [ALL], leucemia linfocítica crónica [CLL], linfomas de células B, tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [DLBCL], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas de células T y leucemias, linfomas de células asesinas naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemias de células pilosas, gamopatía monoclonar de significado indeterminado, plasmacitoma, mieloma múltiple, y trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante), y neoplasias malignas hematológicas y afecciones relacionadas de linaje mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [AML], leucemia mielógena crónica [CML], leucemia mielomonocítica crónica [CMML], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos, tales como, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo, sarcomas de tejidos blandos, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiosarcomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas senoviales, sarcomas epiteloides, tumores del estroma gastrointestinal, histiocitomas benignos y malignos y Dermatofibrosarcoma protuberans; tumores derivados de células de la cresta neural, incluyendo tumores melanocíticos (por ejemplo melanoma maligno o melanoma uveal), tumores de nervios periféricos y craneales, tumores neuroblásticos periféricos (por ejemplo, neuroblastoma), tumores embrionarios del CNS, paraganglioma; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocinomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y schwannomas); tumores endócrinos (por ejemplo, tumores pituitarios, tumores suprarrenales, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinomas medulares de la tiroides); tumores oculares y de anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de células germinales y trofoblásticas (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionales (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilm y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos u otros, que dejan al paciente suscetible a las neoplasias malignas (por ejemplo, Xeroderma Pigmentosum). Los ejemplos de cánceres adicionales (y sus contrapartes benignas) que se pueden tratar (o inhibir) [según las realizaciones 3.8 a 3.13 anteriores] incluyen, pero no se limitan a, tumores de testículos y cerebro (por ejemplo, neuromas).

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal (es decir, crecimiento celular rápido y/o no controlado), la enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal en una realización es cáncer.

En una realización, la neoplasia maligna hematológica es leucemia. En otra realización, la neoplasia maligna hematológica es linfoma. En una realización, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o tratamiento de leucemia, tal como leucemia aguda o crónica, en particular leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL) o leucemia mieloide crónica (CML). En una realización, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o tratamiento de linfoma, tal como linfoma agudo o crónico en particular linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. En una realización, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfocítica aguda (ALL). En una realización, el cáncer es AML. En otra realización, el cáncer es CLL.

Muchas enfermedades se caracterizan por angiogénesis persistente e incontrolada. Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo están acompañadas por angiogénesis profunda, que puede contribuir a o man-

tener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que provoca la destrucción de los tejidos a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. Se ha descubierto que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de la angiogénesis. Los compuestos de la invención por lo tanto pueden ser útiles para prevenir e interrumpir la iniciación de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la metástasis y los cánceres metastásicos.

La metástasis o la enfermedad metastásica es la propagación de una enfermedad desde un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen tumores primarios (es decir, células cancerosas en el sitio de origen), invasión local (células cancerosas que penetran e infiltran los tejidos normales circundantes en el área local), y tumores metastásicos (o secundarios), es decir, tumores que se han formado por células malignas que han circulado por el torrente sanguíneo (propagación por la sangre) o por los ganglios linfáticos o por cavidades corporales (transcelómicas) a otros sitios y tejidos del cuerpo.

En las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores, los cánceres particulares incluyen carcinoma hepatocelular, melanoma, osofaríngeo, renal, de colon, colorrectal, pulmonar, por ejemplo, mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón, cáncer de mama, vejiga, gastrointestinal, ovario y próstata.

En las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores, otro subconjunto de cánceres consiste en cáncer renal, melanoma, colon, pulmón, mama, ovario y próstata.

Otro subconjunto de cánceres consiste en cánceres pancreáticos.

Otro subconjunto de cánceres dentro de las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores, consiste en leucemia, tal como leucemia agua y crónica, leucemia mieloide aguda (AML), y leucemia linfocítica crónica (CLL).

Un subconjunto adicional de cánceres dentro de las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores consiste en mesotelioma incluyendo mesotelioma peritoneal maligno o mesotelioma pleural maligno.

Determinados cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor (las neoplasias malignas epiteliales más comunes son inherentemente quimioresistentes) o la resistencia puede surgir espontáneamente mientras avanza la enfermedad o como resultado del tratamiento. A este respecto, las referencias a mesotelioma incluyen mesotelioma con resistencia hacia venenos de topoisomerasa, agentes alquilantes, antitubulina, antifolatos, compuestos de platino y radioterapia, en particular, mesotelioma resistente a cisplatino. Las referencias similares a los mielomas múltiples incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario y las referencias a las leucemias mielógenas crónicas incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imitanib y leucemia mielógena crónica refractaria. A este respecto, las referencias al cáncer de próstata incluyen cánceres de próstata con resistencia a la terapia de antiandrógenos, en particular abiraterona o enzalutamida o cáncer de próstata resistente a castrato. Las referencias a los melanomas incluyen melanomas que son resistentes al tratamiento con inhibidores de MEK y/o BRAF.

Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de ERK1 o ERK2 o más particularmente ERK1/2.

Se comprende además que los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen potencia inhibidora de ERK1/2 serán particularmente útiles para el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de la señalización elevada de Ras, BRAF y/o MEK.

Los niveles elevados de señalización de Ras, BRAF o MEK se encuentran en muchos cánceres y están asociados con un pronóstico malo. Además, los cánceres con mutaciones activadoras de Ras, BRAF o MEK también pueden ser sensibles a un inhibidor de ERK1/2. Los niveles elevados de señalización de Ras, BRAF o MEK y las mutaciones en Ras, BRAF o MEK se pueden identificar por las técnicas descritas en la presente memoria. Si un cáncer particular es uno que es sensible a la inhibición de ERK1/2, esto se puede determinar mediante un método como está establecido en la sección titulada “Métodos de diagnóstico”.

Un subconjunto adicional de cánceres dentro de las realizaciones 3.8 a 3.11 anteriores consiste en melanoma de NRas y AML de NRas.

Otro subconjunto de cánceres dentro de las realizaciones 3.8 a 3.11 consiste en cáncer de pulmón de KRAS, cáncer de páncreas de KRAS y cáncer colorrectal (CRC) de KRAS.

Otro subconjunto de cánceres consiste en cáncer colorrectal (CRC) de BRAF, cáncer de pulmón de BRAF y melanoma de BRAF.

En realizaciones adicionales (realizaciones 3.14 a 3.19D), la invención proporciona:

3.14 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección con Ras mutante, BRAF mutante o MEK mutante.

3.17 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección con Ras mutante, BRAF mutante o MEK mutante.

3.19A Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento de (o reducción de la incidencia de) un cáncer seleccionado de melanoma de NRas y AML de NRas.

3.19B Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento de (o reducción de la incidencia de) un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón de KRAS, cáncer de páncreas de KRAS y cáncer colorrectal (CRC) de KRAS.

3.19C Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento de (o reducción de la incidencia de) un cáncer seleccionado de cáncer colorrectal (CRC) de BRAF, cáncer de pulmón de BRAF y melanoma de BRAF.

3.19D Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento de (o reducción de la incidencia de) un cáncer que es melanoma de BRAF.

En realizaciones adicionales (realizaciones 3.20 a 3.21), la invención proporciona:

3.20 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente memoria, en particular cáncer.

3.21 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección tal y como se describe en la presente memoria, en particular cáncer.

El compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se definen en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 también puede ser útil para el tratamiento del crecimiento tumoral, patogénesis, resistencia a la quimio y radioterapia mediante la sensibilización de células a la quimioterapia, y como un agente antimetastásico.

Las intervenciones anticancerígenas terapéuticas de todos los tipos necesariamente aumentan las tensiones impuestas en las células tumorales objetivo. Para mitigar los efectos perjudiciales de dichas tensiones, ERK1/2 están directamente implicados en resistir los efectos de fármacos para el cáncer y regímenes de tratamiento. Por lo tanto, los inhibidores de ERK1/2 representan una clase de quimioterapéuticos con el potencial de: (i) sensibilizar las células malignas a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (ii) aliviar o reducir la incidencia de la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (iii) revertir la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (iv) potenciar la actividad de los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (v) retrasar o prevenir el inicio de la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos.

Como consecuencia de su inhibición de ERK1/2, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para controlar la señalización celular. Por lo tanto, también se comprende que los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar otras afecciones tales como trastornos inflamatorios, tales como hepatitis, colitis ulcerosa y gastritis; afecciones neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica y esclerosis lateral amiotrófica; AIDS, isquemia, tal como restenosis, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal, isquemia cerebral, lesión por reperfusión/isquemia cerebral (I/R), isquemia por lesión del CNS crónica y aguda, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tal como osteoporosis, enfermedades autoinmuntarias tales como esclerosis múltiple (MS) y diabetes Tipo I y enfermedades oculares tales como degeneración de la retina.

La afinidad de los compuestos de la invención como inhibidores de ERK1/2 se puede medir usando los ensayos biológicos y biofísicos establecidos en los ejemplos de la presente memoria y el nivel de inhibición mostrado por un determinado compuesto se puede definir en términos de valor de IC_{50}. Los compuestos particulares de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} menor de 1 μM, más particularmente menor de 0,1 μM.

En una realización adicional de la invención (realización 3.36), la enfermedad o afección como se define en una cualquiera de las realizaciones 3.2 a 3.21 es una que está mediada por ERK1/2, y el compuesto de una

cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 es un inhibidor de ERK1/2 que tiene una IC_{50} menor de 10 μM en al menos un ensayo (por ejemplo, un ensayo de actividad enzimática) contra ERK1 o ERK2. La enfermedad o afección que está mediada por ERK1/2 puede ser, por ejemplo, un cáncer que se caracteriza por las mutaciones de Ras, BRAF o MEK.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, un sujeto (por ejemplo, un paciente) puede ser analizado para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente esté o pueda estar padeciendo es una que podría ser susceptible a tratamiento con un compuesto que muestre la inhibición de ERK1/2. El término "paciente" incluye pacientes humanos y veterinarios.

Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, tal como el cáncer, que el paciente esté o pueda estar padeciendo es una que se caracteriza por una anormalidad genética o expresión anormal de proteínas que provoque la regulación positiva de los niveles de la señalización de ERK1/2 o la sensibilización de una vía a una función de ERK1/2 normal o una regulación positiva de una vía bioquímica posterior a la activación de ERK1/2.

Los ejemplos de dichas anormalidades que resultan en la activación o sensibilización de la vía de ERK1/2, incluyen activar las mutaciones en una isoforma de Ras tal como KRAS o en BRAF, como se describió en la sección de Antecedentes.

Las mutaciones de Ras se han detectado en líneas celulares y en tumores primarios, incluyendo, pero no limitado a, melanomas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cánceres de páncreas, próstata, tiroides, vías urinarias y vías respiratorias superiores (Cancer Res. 2012; 72: 2457-2467).

El término regulación positiva incluye la expresión elevada o la sobreexpresión, incluyendo la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes), aberración citogénica y mayor expresión mediante un efecto transcripcional, o mayor señalización a través de la activación de ERK1/2. Por lo tanto, el paciente puede someterse a una prueba diagnóstica para detectar una característica de marcador de la regulación positiva de ERK1/2. El término diagnóstico incluye la evaluación. Por "marcador" incluimos marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición de DNA para identificar la presencia de mutaciones de Ras (por ejemplo, KRAS) o BRAF. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de ERK1/2, incluyendo niveles de proteína, estado de proteína y niveles de mRNA de las proteínas antes mencionadas. La amplificación de genes incluye más de 7 copias, así como ganancias de entre 2 y 7 copias.

Los ensayos de diagnóstico para detectar las mutaciones de KRAS y BRAS se describen en Castro et al. Br. J. Cancer. 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, "A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens."; y Gonzalez et al., Br J Dermatol. 2013, Abr;168(4): 700-7. doi: 10.1111/bjd.12248, "BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel" y las referencias citadas allí.

La FDA ha aprobado una cantidad de pruebas diagnósticas para las mutaciones de BRAF y los detalles de las pruebas se pueden encontrar en el sitio web de la FDA. Los ejemplos de dichas pruebas diagnósticas son la Prueba de mutación de BRAF V600 cobas 4800, una prueba complementaria para el producto vemurafenib de Roche, y la prueba THxID-BRAF, una prueba complementaria para los productos Tafinlar (dabrafenib) y Mekinist (trametinib).

Las pruebas diagnósticas y los análisis típicamente se realizan en una muestra biológica (es decir, un tejido corporal o fluidos corporales) seleccionada de muestras de biopsias del tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células de tumor diseminadas), líquido cefalorraquídeo, plasma, suero, saliva, biopsias de heces, esputo, análisis de cromosomas, líquido pleural, líquido peritoneal, muestras bucales, biopsia de piel u orina.

Los métodos de identificación y el análisis de aberración citogenética, amplificación genética, mutaciones y regulación positiva de proteínas son conocidos para los expertos en la técnica. Las pruebas clínicas para la mayoría de las variantes genéticas podrían incluir, pero no limitarse a, métodos estándares tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de alelos, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), análisis de secuencias de DNA mediante métodos de secuenciación de última generación o Sanger convencionales, didesoxi secuenciación de Sanger, pirosecuenciación, amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), o ARMS PCR. Las pruebas clínicas para las variaciones del gen estructural y el número de copias de genes podría incluir, pero no limitarse a, métodos estándares, tales como secuenciación de RNA (RNAseq), ensayos de nCounter de RNA de proximidad por hibridación de Nanostring, o hibridación in situ tal como hibridación fluorescente in situ (FISH). Las tecnologías más nuevas, de secuenciación de última generación (NGS), tales como la secuenciación paralela masiva permiten la se-

cuenciación completa de exomas o la secuenciación completa de genomas.

Al analizar por RT-PCR, el nivel de mRNA en el tumor se evalúa creando una copia del cDNA del mRNA seguido por amplificación del cDNA mediante PCR. Los métodos de amplificación de PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son bien conocidos para los expertos en la técnica. La manipulación de los ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo mediante métodos estándares, como se describe por ejemplo, en Ausubel, F. M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to mbutylods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y las manipulaciones que implican las técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. De manera alternativa, se puede usar un kit comercialmente disponible para la RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals) o la metodología como está establecida en las Patentes de Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529 y las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión del mRNA sería la hibridación fluorescente in situ (FISH) (véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende los siguientes pasos importantes: (1) fijación de tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados posthibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico que no se unieron en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácidos nucleicos hibridados. Las sondas usadas en dichas aplicaciones típicamente se etiquetan, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas particulares son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con los ácidos nucleicos objetivo en condiciones rigurosas. Los métodos estándares para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F. M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview de John M. S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para hacer un perfil de la expresión génica se describen en (DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3). Brevemente, el protocolo es de la siguiente manera: el cDNA bicatenario se sintetiza a partir de RNA total usando un oligómero (dT)24 para cebar la síntesis de la primera cadena de cDNA por ejemplo, de mRNA poliadenilado, seguido por una síntesis de la segunda cadena de cDNA con cebadores de hexámeros aleatorios. El cDNA bicatenario se usa como plantilla para la transcripción *in vitro* de cRNA usando ribonucleótidos biotinilados. El cRNA se fragmenta químicamente según los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), y después se hibridan durante la noche en matrices de genomas humanos o a sondas de oligonucleótidos específicas de genes en matrices de genomas humanos. De manera alternativa, se pueden usar los matrices de polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), un tipo de micromatriz de DNA para detectar polimorfismos dentro de una población.

De manera alternativa, los productos de proteínas expresadas a partir de los mRNA se pueden analizar mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia de muestras de tumores, inmunoensayo de fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis capilar, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida de 2 dimensiones, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección podrían incluir el uso de anticuerpos específicos del sitio. El experto en la técnica reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la regulación positiva de ERK1/2, la detección de variantes o mutantes de ERK1/2, o la detección de la amplificación de 11q22 se podrían aplicar en este caso.

Los niveles anormales de proteínas, tales como ERK1/2 se pueden medir usando ensayos de proteína estándar, por ejemplo, aquellos ensayos descritos en la presente memoria. Los niveles elevados o la sobreexpresión también se podría detectar en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral midiendo los niveles de proteínas con un ensayo tal como el de Chemicon International. La proteína de interés se someterá a inmunoprecipitación a partir del lisado de muestra y se medirán sus niveles. Los métodos del ensayo también incluyen el uso de marcadores.

La sobreexpresión de ERK se puede medir mediante la biopsia del tumor. Los métodos para evaluar los cambios en las copias de los genes incluyen técnicas comúnmente usadas en laboratorios de citogenética tales como MLPA (Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), un método de PCR múltiple que detecte los números de copias anormales, u otras técnicas de PCR que puedan detectar la amplificación, la ganancia y la eliminación de genes.

Los ensayos ex-funcionales también se podrían usar cuando corresponda, por ejemplo, la medición de células de leucemia circulantes en un paciente con cáncer, para evaluar la respuesta a la exposición de un inhibi-

dor.

Por lo tanto, todas estas técnicas también se podrían usar para identificar los tumores, particularmente adecuadas para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en las realizaciones adicionales (realizaciones 4.1 a 4.8), la invención proporciona:

4.1 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento o profilaxis de (o para su uso para aliviar o reducir la incidencia de) una enfermedad, estado o afección en un paciente que haya sido analizado y que se haya determinado que padece de, o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección que podría ser susceptible al tratamiento con un compuesto que muestre inhibición de ERK1/2 (es decir, un inhibidor de ERK1/2).

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que tiene sobreexpresión o una mutación activadora en la vía de señalización de ERK1/2 (por ejemplo, Ras, BRAF o MEK). Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

4.4 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en el tratamiento o profilaxis de (o para su uso para aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que tiene sobreexpresión o una mutación activadora en la vía de señalización de ERK1/2 (por ejemplo, KRAS), BRAF o MEK.

4.8 Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso en un método para el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, estado o afección mediada por ERK1/2, en donde el método comprende (i) evaluar un paciente para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente tiene o puede ser que padezca es una que podría ser susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por ERK1/2; y (ii) donde se indica que la enfermedad o afección de la que el paciente es susceptible, administrar después al paciente un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179.

Formulaciones farmacéuticas

Si bien es posible administrar el compuesto activo por sí solo, generalmente se presenta como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación).

Por lo tanto, en una realización adicional (realización 5.1), la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos tal y como se describen en la presente memoria.

La invención también proporciona métodos para preparar una composición farmacéutica según la realización 5.1 que comprende asociar (por ejemplo, mezclar) al menos uno de dicho compuesto, al menos uno de dicho excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos como se describe en la presente memoria.

El o los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, de vehículos (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, rellenos o agentes espesantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes de control de liberación, agentes aglutinantes, disgregantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamiento, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, estabilizantes o cualquier otro excipiente utilizado convencionalmente en composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de excipientes para varios tipos de composiciones farmacéuticas se establecen con más detalle a continuación.

El término “farmacéuticamente aceptable” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas pueden formularse según técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, óptica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones son para la administración parenteral, se pueden formular para la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para una administración directa en un órgano o tejido objetivo mediante la inyección, infusión u otros medios de administración. La administración puede ser mediante inyección de bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser mediante administración pasiva o mediante el uso de una bomba de infusión adecuada o un conductor de jeringa.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, cosolventes, agentes tensioactivos, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de formación de complejos de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar las formulaciones de la emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas selladas, viales y jeringas prellenadas y se pueden almacenar en condiciones de congelación en seco (liofilización) que únicamente requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. En una realización, la formulación se proporciona como un ingrediente farmacéuticamente activo (por ejemplo, liofilizado u otra forma seca finamente dividida) en una botella para su reconstitución posterior usando un diluyente adecuado.

La formulación farmacéutica se puede preparar mediante la liofilización de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas, o subgrupos de los mismos. La liofilización se refiere al procedimiento de secar por congelación una composición. Secar por congelación y liofilización se usan como sinónimos.

Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la inyección parenteral también pueden comprender soluciones acuosas o no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones antes de su uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, o aceite de maíz) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento (o espesantes) tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso tensioactivos.

Las composiciones de la presente invención pueden también contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización de la invención (realización 5.2), la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración i,v, por ejemplo, mediante la inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar tal cual está o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina al 0.9 % o dextrosa al 5 %), antes de la administración.

En otra realización (realización 5.3), la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o no recubiertos), cápsulas (duras o blandas), píldoras, pastillas, caramelos, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elíxires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches, tales como parches bucales.

Por lo tanto las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo junto con un diluyente inerte o vehículo tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar, tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivado de la misma, tal como una celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes estándares tales como agentes aglutinantes y de granulación, tales como polivinilpirrolidona, disgregantes (por ejemplo, polímeros reticulados dilatables, tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes de tamponamiento (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son ampliamente conocidos y no es necesario tratarlos en detalle en la presente memoria.

Los comprimidos pueden diseñarse para liberar el fármaco, ya sea al contacto con los fluidos del estómago (comprimidos de liberación inmediata) o liberarse de forma controlada (comprimidos de liberación controlada) en un período de tiempo prolongado o con una región específica del tracto GI.

Las formulaciones de cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o equivalentes sintéticos o derivados de plantas de la misma.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas. Los recubrimientos puede actuar como una película protectora (por ejemplo, un polímero, cera o barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o puede tener fines estéticos o de identificación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero tipo Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el recubrimiento se puede seleccionar para que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando selectivamente de esa manera el compuesto en el estómago o en el íleon, duodeno, colon o yeyuno.

En cambio, o además, de un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de liberación, por ejemplo, un agente de retraso de liberación que se puede adaptar para liberar el compuesto de manera controlada en el tracto gastrointestinal. De manera alternativa, el fármaco se puede presentar en un recubrimiento de polímero, por ejemplo, un recubrimiento de polímero de polimetacrilato, que se puede adaptar para liberar de manera selectiva el compuesto en condiciones de acidez y alcalinidad variable en el tracto gastrointestinal. De manera alternativa, el material de la matriz o el recubrimiento de retraso de la liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero anhídrido maleico) que se erosiona continuamente de manera sustancial a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el recubrimiento puede diseñarse para disgregarse en una acción microbiana en el intestino. Como un alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otra liberación retrasada o de liberación sostenida (por ejemplo, formulaciones basadas en resina de intercambio de iones) se pueden preparar según los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se pueden formular con un vehículo y se puede administrar en la forma de nanopartículas. Las nanopartículas aumentan el área superficial, ayudando a la absorción del compuesto, y ofrecen la posibilidad de una penetración directa en la célula. Los sistemas de administración de fármacos en nanopartículas se describen en “Nanoparticle Technology for Drug Delivery”, editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de marzo de 2006. Las nanopartículas para la administración de fármacos también se describen en J. Control Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha et al., Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909.

Según la realización 5.4 de la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden particularmente de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 95% del ingrediente activo y de 99% (p/p) a 5% (p/p) de un excipiente o combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Particularmente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 90% de ingrediente activo y de 80% (p/p) a 10% de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, particularmente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden encontrarse, por ejemplo, en formas de dosificación unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, grajeas, comprimidos o cápsulas o jeringas prellenadas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar según la forma física deseada de la formulación y pueden, por ejemplo, seleccionarse de diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como rellenos o agentes espesantes, y diluyente líquidos tales como disolventes y cosolventes), disgregantes,

agentes tamponadores, lubricantes, fluidificantes, agentes de control de liberación (por ejemplo, polímeros o ceras de retardo o retraso de liberación), aglutinantes, agentes de granulación, pigmentos, plastificantes, antioxidantes, conservantes, agentes saborizantes, agente de enmascaramiento del sabor, agentes de ajuste de tonicidad y agentes de recubrimiento.

El experto en la técnica tendrá la experiencia para seleccionar las cantidades adecuadas de ingredientes para su en las formulaciones. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas típicamente contienen 0-20% de disgregantes, 0-5% de lubricantes, 0-5% de fluidificantes y/o 0-99 % (p/p) de rellenos y/o agentes espesantes (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10% (p/p) de aglutinantes de polímero, 0-5% (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta contienen además, 0-99% (p/p) de polímeros (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos con películas del comprimido o la cápsula contienen típicamente 0-10% (p/p) de polímeros de control de la liberación (por ejemplo, retardantes), 0-3% (p/p) de pigmentos y/o 0-2% (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0-20% (p/p) de tampones, 0-50% (p/p) de cosolventes y/o 0-99% (p/p) de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se somete a liofilización). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99% (p/p) de aceites.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados, en comprimidos, grajeas o cápsulas. También es posible incorporarlos en una matriz de cera o de polímero que permita que los ingredientes activos se dispersen o se liberen en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases de dos o más sólidos dispersos de manera extremadamente fina y homogénea. Las soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersos), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar las tasas de disolución y aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

La invención también proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas y comprimidos masticables o comprimidos dispersables o efervescentes. Se pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un disgregante y un lubricante, o (b) un disgregante, un lubricante y un tensioactivo. Además, una cápsula puede contener un agente espesante, tal como lactosa, o celulosa microcristalina. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un disgregante, un lubricante, un tensioactivo un agente espesante y un deslizante. Un comprimido masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente espesante, un lubricante y si se desea un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y sabores adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden formar mediante soluciones pulverizadas de fármaco y un polímero adecuado en la superficie de vehículos inertes tales como perlas de azúcar (‘nonpareils’). Estas perlas, posteriormente, se pueden llenar en cápsulas o comprimir en comprimidos.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse al paciente en “paquetes para el paciente” que contienen una etapa completa del tratamiento en un único paquete, normalmente un paquete de blíster. Los paquetes para el paciente tienen la ventaja sobre las recetas tradicionales, en donde un farmacéutico divide un suministro para el paciente de un producto farmacéutico de un suministro a granel, de que el paciente siempre tiene acceso al prospecto presente en el paquete para el paciente y que, normalmente, falta en las recetas para el paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico y administración nasal incluyen ungüentos, cremas, pulverizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular según los métodos conocidos.

Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden, por ejemplo, prepararse a partir de material de cera o moldeable que contiene el compuesto activo. Las soluciones del compuesto activo también se pueden usar para la administración rectal.

Las composiciones para la administración mediante la inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizadores líquidos o en polvo, y se pueden administrar en forma estándar usando dispositivos de inhalador en polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Dichos dispositivos son bien conocidos. Para la administración mediante inhalación, las formulaciones en polvo típicamente comprenden el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa.

Los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se presentarán generalmente en una forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán típicamente compuesto suficiente como para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este intervalo, los subintervalos particulares del compuesto son de 0,1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más normalmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos) o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, de 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 100 miligramos a 1 gramo de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Métodos de tratamiento

Los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y los subgrupos tal y como se definen en la presente memoria pueden ser útiles en la profilaxis o tratamiento de una variedad de estados de enfermedad o afecciones mediadas por ERK1/2. Los ejemplos de dichos estados de enfermedad y afecciones se establecen anteriormente.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto que necesite dicha administración, por ejemplo, un paciente animal o humano, particularmente un humano.

Los compuestos típicamente se administrarán en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades que ponen en riesgo la vida), los beneficios de administrar un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas pueden superar las desventajas de cualquier efecto tóxico o efecto secundario, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades asociadas con un grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar en un plazo prolongado para mantener efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar por un período corto únicamente. De manera alternativa, se pueden administrar de manera continua o de manera que proporcione una dosificación intermitente (por ejemplo, una manera pulsátil).

Una dosis diaria típica del compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal y más normalmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, de 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente de 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo de 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar dosis más altas o más bajas cuando sea necesario. El compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se puede administrar en una base diaria o en una base diaria repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente en una variedad de dosis, por ejemplo de 1 a 1500 mg, de 2 a 800 mg, o de 5 a 500 mg, por ejemplo de 2 a 200 mg o de 10 a 1000 mg, los ejemplos de dosis particulares incluyendo 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez por día para obtener el efecto terapéutico deseado. El compuesto se puede administrar de forma continua (es decir, se toma todos los días sin descanso durante el régimen de tratamiento). De manera alternativa, el compuesto se puede administrar de manera intermitente (es decir, tomado continuamente por un período determinado tal como una semana y después de forma discontinua durante un período tal como una semana y después se puede tomar de manera continua por otro período tal como una semana y así sucesivamente toda la duración del régimen de tratamiento). Los ejemplos de los regímenes de tratamiento que implican la administración intermitente incluyen regímenes en donde la administración se hace en ciclos de una semana sí, una semana no; o dos semanas sí, una semana no; o tres semanas sí, una semana no; o dos semanas sí, dos semanas no; o cuatro semanas sí, dos semanas no; o una semana sí, tres semanas no, para uno o más ciclos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos. Este tratamiento discontinuo también se puede basar en cantidad de días en vez de en una semana entera. Por ejemplo, el tratamiento puede comprender una dosis diaria durante 1 a 6 días, sin dosis durante 1 a 6 días con este patrón repitiéndose durante el protocolo de tratamiento. La cantidad de días (o semanas) en la que no se administran los compuestos de la invención no tiene que ser necesariamente igual a la cantidad de días (o semanas) en la que

se administra el compuesto de la invención.

En un cronograma de dosificación particular, un paciente podrá recibir una infusión de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y subfórmulas de las mismas por períodos de una hora por día hasta por diez días en particular hasta cinco días por semana y el tratamiento se puede repetir un intervalo deseado tal como de dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar con bolo o infusión continua. El compuesto de la invención se puede administrar de diariamente a una vez por semana, o una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas durante el ciclo de tratamiento. Si se administra a diario durante un ciclo de tratamiento, esta dosificación diaria puede ser discontinua sobre la cantidad de semanas de ciclo de tratamiento: por ejemplo, dosificado durante una semana (o varios días), sin dosificación durante una semana (o varios días, con la repetición del patrón durante el ciclo de tratamiento.

En un cronograma de dosificación, un paciente puede recibir una infusión de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y subfórmulas de las mismas por períodos de una hora durante 5 días y el tratamiento se puede repetir cada tres semanas.

En otro cronograma de dosificación particular, un paciente puede recibir una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguido de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo, de 1 a 5 horas, por ejemplo, 3 horas.

En aún otro cronograma de dosificación particular, un paciente puede recibir una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular, una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

Finalmente, sin embargo, la cantidad de compuesto administrada y el tipo de composición usada será acorde con la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica a tratar y será a criterio del médico.

Se ha descubierto que los inhibidores de ERK1/2 se pueden usar como un agente único o en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un antagonista que suprima la señalización de ERK con otro agente que actúa con un punto diferente en la cascada de transducción de señal o un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Se pueden realizar experimentos de combinación, por ejemplo, como se describe en Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27-55.

Los compuestos tal y como se definen en la presente memoria se pueden administrar como un agente terapéutico único o se pueden administrar en la terapia de combinación con uno o más compuestos distintos (o terapias) para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como cáncer como se definió anteriormente en la presente memoria. Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden usar de manera ventajosa en combinación con uno o más agentes medicinales distintos, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) en la terapia de cáncer. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea a la vez o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas incluyen pero no se limitan a:

- Inhibidores de la topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes que se dirigen a tubulina
- Inhibidores de la topoisomerasa II y aglutinante de DNA
- Agentes alquilantes
- Anticuerpos monoclonales
- Antihormonas
- Inhibidores de la vía de transducción de señales
- Inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma
- Inmunoterapias

- Reguladores de muerte celular
- Inhibidores de DNA metiltransferasa
- Citoquinas y retinoides
- Terapias dirigidas a cromatina
- Radioterapia y
- Otros agentes terapéuticos y profilácticos.

Los ejemplos particulares de los agentes o adyuvantes anticancerosos (o sales de los mismos), incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes seleccionados de los grupos (i)-(xlviii), y opcionalmente grupo (xlix) y/o (l), a continuación:

(i) Compuestos de platino, por ejemplo, cisplatino (opcionalmente combinado con amifostina), carboplatino u oxaliplatino;

(ii) Compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a la proteína de paclitaxel (Abraxane^{TM}), docetaxel, cabazitaxel o larotaxel;

(iii) Inhibidores de la topoisomerasa I, por ejemplo, compuestos de camptotecina, por ejemplo, camptotecina, irinotecan (CPT11), SN-38, o topotecan;

(iv) Inhibidores de la topoisomerasa II, por ejemplo, derivados de podofilotoxina o epipodofilotoxina antitumoral, por ejemplo, etopósido o tenipósido;

(v) Alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vincristina liposomal (Onco-TCS), vinorelbina, vindesina, vinflunina o vinvesir;

(vi) Derivados de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU, opcionalmente en combinación con leucovorina), gemcitabina, capecitabina, tegafur, UFT, S1, cladribina, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina), fludarabina, clofarabina, o nelarabina;

(vii) Antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina, tiopurina, 6-mercaptopurina, o hidroxiurea (hidroxicarbamida) o trifluridina (opcionalmente en combinación con tipiracilo);

(viii) Agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), bendamustina, tiotepa, melfalán, treosulfan, lomustina (CCNU), altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, fotemustina, ifosfamida (opcionalmente en combinación con mesna), pipobroman, procarbazina, estreptozocina, temozolomida, uracilo, mecloretamina, metilciclohexilcloroetilnitrosurea, o nimustina (ACNU);

(ix) Antraciclinas, antracenedionas y fármacos relacionados, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina (opcionalmente en combinación con dexrazozano), formulaciones liposomales de doxorubicina (por ejemplo, Caelyx™, Myocet™, Doxil™), idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, amsacrina, o valrubicina;

(x) Epotilonas, por ejemplo, ixabepilona, patupilona, BMS-310705, KOS-862 y ZK-EPO, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona B (también conocida como epotilona D o KOS-862), aza-epotilona B (también conocida como BMS-247550), aulimalida, isolaulimalida, o lueterobina;

(xi) Inhibidores de DNA metiltransferasa, por ejemplo, temozolomida, azacitidina, decitabina o guadecitabina (SGI-110);

(xii) Antifolatos, por ejemplo, metotrexato, pemetrexed disódico o raltirexed;

(xiii) Antibióticos citotóxicos, por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina o mitramicina;

(xiv) Agentes de unión a tubilina, por ejemplo, combrestatina, colchicina o nocodazol;

(xv) Inhibidores de la transducción de señal tales como inhibidores de cinasa por ejemplo, inhibidores de la

tirosina cinasa del receptor (por ejemplo, EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), inhibidores de VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), inhibidores de PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), inhibidores de Axl , MTKI (inhibidores de cinasa multiobjetivo), inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de mTOR, inhibidores de MEK o inhibidores de PI3K) por ejemplo, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032 o RG7204), dabrafenib, encorafenib, selumetinib (AZD6244), trametinib (GSK121120212), dactolisib (BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM-120), Byl719, copanlisib (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, idelalisib (anteriormente CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 o PI-103, sonolisib (PX-866), o AT13148.

(xvi) Inhibidores de la cinasa aurora, por ejemplo, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237), o MP-470;

(xvii) Inhibidores de CDK por ejemplo, AT7519, roscovitina, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hidroxi-staurosporina (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (también conocido como SNS-032), PHA533533, ZK-304709, o AZD-5438 e incluyendo inhibidores de CDK4 tales como palbociclib (PD332991) y ribociclib (LEE-011);

(xviii) Inhibidores de PKA/B e inhibidores de la vía de PKB (akt) por ejemplo, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 e inhibidores de MTOR tales como análogos de rapamicina, AP23841 y AP23573, inhibidores de calmodulina (inhibidores de translocación de la horquilla), API-2/TCN (triciribina), RX-0201, HCl de enzastaurina (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316, o KRX-0401 (perifosina/ NSC 639966);

(xix) Inhibidores de Hsp90, por ejemplo, onalespib (AT13387), herbimicina, geldanamicina (GA), 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), por ejemplo, NSC-330507, Kos-953 y CNF-1010, clorhidrato de 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG) por ejemplo, NSC-707545 y Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021 una purina oral), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112), o IPI-504 o TAS-116;

(xx) Anticuerpos monoclonales (no conjugados o conjugados a radioisótopos, toxinas u otros agentes), derivados de anticuerpo y agentes relacionados, tales como anticuerpos anti-CD, anti-VEGFR, anti-HER2 o anti-EGFR, por ejemplo, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetan (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicina (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (anticuerpo de HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 y CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), catumaxumab (EpCAM y CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (receptor de folato), elotuzumab (CS1), denosumab (ligando de RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (receptor de TRAIL), metMAB (met), mitumomab (gangliósido de GD3), naptumomab estafenatox (5T4), o siltuximab (IL6) o agentes inmunomoduladores, tales como anticuerpos de bloqueo de CTLA-4 y/o anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 y/o PD-L2, por ejemplo, ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, anteriormente lambrolizumab, anti-PD-1), nivolumab (un anti-PD-1), BMS-936559 (anti- PD-L1), MPDL320A, AMP-514 o MEDI4736 (anti-PD-L1), o tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206, anti-CTLA-4);

(xxi) Antagonistas de receptores de estrógeno o moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERMs) o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, o raloxifeno;

(xxii) Inhibidores de aromatasa y fármacos relacionados, tales como exemestano, anastrozol, letrazol, aminoglutetimida testolactona, mitotano o vorozol;

(xxiii) Antiandrógenos (es decir, antagonistas de receptores de andrógenos) y agentes relacionados, por ejemplo, bicalutamida, nilutamida, flutamida, ciproterona, o ketoconazol;

(xxiv) Hormonas y análogos de las mismas, tales como medroxiprogesterona, dietilestilbestrol (también conocido como dietilestilboestrol) u octreótida;

(xxv) Esteoides, por ejemplo, propionato de dromoestanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), fluoximestrona o gossypol,

(xxvi) Citocromo esteroidal P450 inhibidor de 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona;

(xxvii) Agonistas o antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRAs) por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida, triptorelina, buserelina o deslorelina;

(xxviii) Glucocorticoides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, dexametasona;

(xxix) Agentes diferenciadores, tales como retinoides, rexinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo, accutano, alitretinoína, bexaroteno o tretinoina;

(xxx) Inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;

(xxxi) Terapias dirigidas a cromatina, tales como inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido de hidroxamida suberoilanilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/ JNJ-16241199, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat, clamidocina, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, o apicidina;

(xxxii) Los fármacos que se dirigen a la vía de ubiquitina-proteasoma incluyendo inhibidores de proteasoma, por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, MLN-9708, o ONX-0912; inhibidores de NEDD8; antagonistas de HDM2 y deubiquitinasas (DUBs);

(xxxiii) Fármacos fotodinámicos, por ejemplo, porfimero de sodio o temoporfina;

(xxxiv) Agentes anticancerosos derivados de organismos marinos, tales como trabectidina;

(xxxv) Fármacos radioetiquetados para radioinmunoterapia por ejemplo, con un isótopo que emite una partícula beta (por ejemplo, yodo-131, Itrio-90) o un isótopo que emite una partícula alfa (por ejemplo, Bismuto-213 o Actinio-225) por ejemplo, ibritumomab, tositumomab de yodo o alfa radio;

(xxxvi) Inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;

(xxxvii)Inhibidores de metaloproteinasa de matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;

(xxxviii) Interferones recombinantes (tales como interferón-γ e interferón α) e interleucinas (por ejemplo, interleucina 2), por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, o peginterferón alfa 2b;

(xxxix) Moduladores de inmunorespuesta selectiva, por ejemplo, talidomida o lenalidomida;

(xl) Vacunas terapéuticas, tales como sipuleucel-T (Provenge) u OncoVex;

(xli) Agentes activadores de citocinas inlcuyen Picibanil, Romurtido, Sizofiran, Virulizina, o Timosina;

(xlii) Trióxido de arsénico;

(xliii) Inhibidores de receptores acoplados a la proteína G (GPCR), por ejemplo, atrasentano;

(xliv) Enzimas, tales como L-asparaginasa, pegaspargasa, rasburicasa o pegademasa;

(xlv) Inhibidores de reparación de DNA, tales como inhibidores de PARP, por ejemplo, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699, o ONO-2231;

(xlvi) Agonistas del receptor de muerte (por ejemplo, receptor del ligando inducidor de la apoptosis relacionada con TNF (TRAIL)), tal como mapatumumab (anteriormente HGS-ETR1), conatumumab (anteriormente AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermina, CS-1008 , apomab o ligandos de TRAIL recombinantes, tales como el ligando de TRAIL/Apo2 humano recombinante;

(xlvii) Inmunoterapias tales como inhibidores de punto de control inmunitario; vacunas de cáncer y terapia de células T CAR;

(xlviii) Reguladores de muerte celular (apoptosis) incluyendo Bcl-2 (linfoma 2 de células B) antagonistas tales como venetoclax (ABT-199 o GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, sabutoclax, obatoclax, y antagonistas de MIM1 e IAP incluyendo LCL-161 (Novartis), Debio-1143 (Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711 (TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459 (Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336 (Takeda), GDC-0152 (Genentech), HGS-1029 / AEG-40826 (HGS/ Aegera) o ASTX-660;

(xlix) Agentes profilácticos (complementos); es decir, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos

secundarios asociados con agentes de quimioterapia, por ejemplo,

- agentes antieméticos,

- agentes que previenen o reducen la duración de la neutropenia asociada con la quimioterapia y previenen complicaciones que surgen de los niveles reducidos de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, interleucina-11 (por ejemplo, oprelvekin), eritropoyetina (EPO) y análogos de los mismos (por ejemplo, darbepoetina alfa), análogos del factor estimulador de colonias, tales como el factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF) (por ejemplo, sargramostim), y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y análogos de los mismos (por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim),

- agentes que inhiben la reabsorción ósea tales como denosumab o bifosfonatos, por ejemplo, zoledronato, ácido zoledrónico, pamidronato e ibandronato,

- agentes que suprimen las respuestas inflamatorias, tales como dexametasona, prednisona y prednisolona,

- agentes usados para reducir los niveles en sangre de la hormona de crecimiento e IGF-I (y otras hormonas) en pacientes con acromegalía u otros tumores que producen hormonas poco frecuentes, tales como formas sintéticas de la hormona somatostatina, por ejemplo, acetato de octreótida,

- antídoto de fármacos que reducen los niveles de ácido fólico tales como leucovorina, o ácido folínico,

- agentes para el dolor, por ejemplo, opiáceos, tales como morfina, diamorfina y fentanilo,

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como inhibidores de COX-2, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib,

- agentes para la mucositis, por ejemplo, palifermina,

- agentes para el tratamiento de efectos secundarios, incluyendo anorexia, caquexia, edemas o episodios trombóticos, tales como acetato de megestrol; y

(l) radioterapia con fines radicales, paliativos o profilácticos (o, con fines adyuvantes o neoadyuvantes).

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se pueden dar en cronogramas de dosificación variable individualmente y mediante vías diferentes. De tal manea, la posología de cada uno de los dos o más agentes puede diferir: cada uno se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Un experto en la técnica sabrá los regímenes de dosificación y terapias de combinación que usar. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más agentes distintos que se administran según el régimen de combinación existente. Los ejemplos de regímenes de combinación estándar se proporcionan a continuación.

El compuesto de taxano se administra de manera ventajosa en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, 75 a 250 mg/m^2, particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente de 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de campotecina se administra de manera ventajosa en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2, particularmente para irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2, particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente de 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El alcaloide de la vinca antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2, particularmente para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, 700 a 1500 mg/m^2, particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2, para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200

mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran de manera ventajosa en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2, particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2, para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2, y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra de manera ventajosa en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 15 a 60 mg/m^2, particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 y para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2, y para idaurubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diarios dependiendo del agente particular y la afección a tratar. Tamoxifeno se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de 5 a 50 mg, particularmente de 10 a 20 mg dos veces por día, continuando la terapia el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez por día, continuando la terapia el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 1 mg por día. Droloxifeno se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 20-100mg una vez por día. Droloxifeno se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 60mg una vez por día. Exemestano se administra oralmente de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 25mg una vez por día.

Los anticuerpos se administran de manera ventajosa en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, o como se conozca en la técnica, si fuera diferente. Trastuzumab se administra de manera ventajosa en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, particularmente de 2 a 4mg/m^2 por curso de tratamiento.

Cuando el compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos (particularmente uno o dos, más particularmente uno), los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán en un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar que se logrará un efecto ventajoso o sinérgico. Cuando se administran de manera secuencial, se pueden administrar en intervalos estrechamente separados (por ejemplo, en un período de 5-10 minutos) o en intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de separación o incluso en períodos más largos de separación, si es necesario), el régimen de dosificación preciso es acorde con las propiedades de los agentes terapéuticos. Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una, dos o más veces por curso de tratamiento, que se puede repetir por ejemplo cada 7, 14, 21, o 28 días.

Se apreciará que el método particular y orden de administración y las cantidades y regímenes de dosis respectivos para cada componente de la combinación dependerán en el otro agente medicinal particular y en el compuesto de la presente invención que se administre, su vía de administración, el tumor particular a tratar y el hospedador particular a tratar. El método y orden de administración óptimo y las cantidades y el régimen de las dosis puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información establecida en la presente memoria.

La relación en peso del compuesto según la presente invención, y el uno o más agente anticanceroso distinto cuando se administra como una combinación puede ser determinado fácilmente por los expertos en la técnica. La relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependerá del compuesto particular según la invención y los otros agentes anticancerosos usados, la afección particular a tratar, la gravedad de la afección a tratar, la edad, peso, sexo, dieta, tiempo de la administración y condición física general del paciente particular, el modo de administración así como otros medicamentos que la persona pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que recete los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y otro agente anticanceroso puede variar de 1/10 a 10/1, más particularmente de 1/5 a 5/1, incluso más particularmente de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos, tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas para sensibilizar las células tumorales para la radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se

pueden usar como “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador” o se pueden administrar en combinación con otros radiosensibilizadores y/o quimiosensibilizadores. En una realización, el compuesto de la invención es para su uso como quimiosensibilizador.

El término “radiosensibilizador” se define como una molécula administrada a pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término “quimiosensibilizador” se define como una molécula administrada a pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con productos quimioterapéuticos.

Muchos protocolos para el tratamiento del cáncer actualmente utilizan radiosensibilizadores junto con radiación de rayos x. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados con rayos x incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodeoxiuridina (BUdR), 5-yododeoxiuridina (IUdR), bromodeoxicitidina, fluorodeoxiuridina (FudR), hidroxiurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres utiliza luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos inlcuyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, incluyendo, pero no limitado a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores en las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan en el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, incluyendo, pero no limitado a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan en el tumor; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades. Los antagonistas de calcio, por ejemplo, verapamil, son útiles en combinación con agentes antineoplásticos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

Para su uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas y uno, dos, tres, cuatro o más agentes quimioterapéuticos distintos se pueden, por ejemplo, formular juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos, es decir, en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular de manera separada y se pueden presentar juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Se apreciará de lo anterior que, en una realización adicional (realización 6.1), la invención proporciona una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 y otro agente terapéutico, por ejemplo otro agente terapéutico como se ha definido anteriormente.

En otra realización (realización 6.2), la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos como se han definido anteriormente.

En realizaciones adicionales (realizaciones 6.3 a 6.6), la invención proporciona:

6.3 Una combinación como se define en la realización 6.1 o una composición farmacéutica como se define en la realización 6.2 para su uso en el tratamiento de (para su uso para aliviar o reducir la incidencia de) una enfermedad o afección como se describe en la presente memoria, en particular cáncer.

6.6 Una combinación como se define en la realización 6.1 o una composición farmacéutica como se define en la realización 6.2 para su uso para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, en un paciente).

En cada una de las realizaciones 6.3 a 6.6, el compuesto de las realizaciones 0.1 a 1.179 y uno o más agentes terapéuticos distintos, al menos uno de los cuales es un agente anticanceroso, se puede administrar de

manera simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

En otra realización (realización 6.10), la invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 0.1 a 1.179 para su uso para la profilaxis o tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en combinación con radioterapia o quimioterapia.

Ejemplos

La invención se mostrará ahora, pero no se limita, mediante referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. Los compuestos se nombran usando un paquete de nomenclatura automática, tal como AutoNom (MDL) o ChemAxon Structure to Name o son como están nombrados por el proveedor químico. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

Los compuestos indicados abajo se prepararon siguiendo los métodos similares y/o análogos a los procedimientos generales.

Se proporcionan los siguientes procedimientos sintéticos para la mostrar los métodos usados; para una preparación o paso determinado, el precursor usado puede no derivar necesariamente del lote individual sintetizado según el paso en la descripción determinada.

Cuando un compuesto se describe como una mezcla de dos diastereoisómeros/epímeros, la configuración del estereocentro no está especificada y está representada por líneas rectas.

Como es evidente para los expertos en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos como están indicados pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato y/o contener un disolvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser números enteros estequiométricos, es decir, mono o disales, o de estequiometría intermedia.

Algunos de los compuestos que siguen se aíslan como la sal, por ejemplo, dependiendo del ácido usado en el método de purificación. Algunos compuestos se aíslan como la base libre.

Abreviaturas

BINAP, 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno; CDI, 1,1'-carbonildiimidazol; DCE, 1,2-dicloroetano; DCM, Diclorometano; DIPEA, diisopropiletilamina; DMSO, dimetilsulfóxido; DMF, N,N-dimetilformamido; DMAP, -(dimetilamino)piridina; EtOAc, acetato de etilo; h, hora; HATU, hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio; HBTU, hexafluorofosfato de 3-[Bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-oxido; HCl, ácido clorhídrico; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; LC-MS, espectrómetro de masas-cromatografía líquida; LiHMDS, bis(trimetilsilil)amida de litio; mins., Minutos; MeCN, acetonitrilo; MS, espectrómetría de masas; NBS, N-bromosuccinimida; RMN, espectroscopía de resonancia magnética nuclear; $PdCl_2(dppf)_2$, dicloruro de (1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio(II); $Pd_2(dba)_3$, tris(dibencilidin acetona)paladio (0); nafta, fracción de éter de petróleo con intervalo de punto de ebullición de 40 - 60°C; PyBOP, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; RT, temperatura ambiente; Sat., Saturato; SCX, resina de intercambio de cationes de fase sólida; SPhos, 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; S-Phos Pd G3, metanosulfato de (2-Diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxibifenilo) [2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); TBDMSCl, cloruro de terc-butildimetilsilil; TBTU, tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, Tetrahidrofurano; XPhos, 2-Diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil; XantPhos, 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Métodos sintéticos

Todos los materiales de partida y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon según las citas bibliográficas. A menos que se indique lo contrario, se agitaron todas las reacciones. Las soluciones orgánicas se secaron de manera rutinaria sobre sulfato de magnesio anhidro. Las hidrogenaciones se realizaron en un hidrogenador Parr, un reactor de flujo Thales H-cube en las condiciones indicadas o bajo un globo de hidrógeno. Las reacciones de microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover y Smithcreator, calentando a una temperatura constante usando irradiación de microondas con potencia variable. La cromatografía en columna de fase normal se llevó a cabo de manera rutinaria en un sistema de cromatografía flash automatizada, tal como el sistema CombiFlash Companion o CombiFlash RF usando cartuchos de sílice (230-400 mesh, 40-63 µm) empaquetados previamente. SCX se obtuvo de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1M antes del uso. A menos que se indique lo contrario, la mezcla de reacción a purificar se diluyó primero con MeOH y se hizo ácida con unas pocas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente en el SCX y se lavó con MeOH. El material deseado se eluyó después lavando con NH_3 al 1% en MeOH.

Cuando un compuesto se describe como una mezcla de dos diastereoisómeros/epímeros, la configuración

del estereocentro no está especificada y se representa por líneas rectas.

Datos de RMN

El espectro de ^{1}H RMN se adquirió en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz. Cada uno de los picos centrales de cloroformo-*d*, dimetilsulfóxido-d_6 o un estándar interno de tetrametilsilano se usaron como referencias. Para los datos de RMN, cuando la cantidad de protones asignados es menor que el número teórico de protones en la molécula, se asume que las señales que aparentemente faltan se confunden con los picos de disolvente y/o agua. Además, cuando los espectros se obtuvieron en disolventes de RMN próticos, se produce el intercambio de protones de NH y/o OH con el disolvente y por lo tanto, dichas señales no se observan normalmente.

Sistemas de LC-MS analítica y preparativa

Sistema de LC-MS analítico y descripción del método

En los siguientes ejemplos, los compuestos se caracterizaron por espectroscopía de masas usando los sistemas y condiciones de operación establecidas a continuación. Cuando están presentes átomos con diferentes isótopos y se cita una sola masa, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ^{35}Cl; ^{79}Br etc.).

Sistema de LC-MS de plataforma Waters:

Sistema de HPLC:	Waters 2795
Detector de espec. de masa:	Micromass Platform LC
Detector de PDA:	Waters 2996 PDA

- Condiciones de MS de la plataforma:

Voltaje capilar:	3.6 kV (3.40 kV en ES negativo)
Voltaje de cono:	30 V
Temperatura de la fuente:	120°C
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electroespray (ES) Positivo o
	Electroespray Negativo o
	Electroespray Positivo y Negativo

Sistema de LC-MS de Fractionlynx de Waters:

Sistema de HPLC:	automuestreador 2767 –bomba de gradiente binario 2525
Detector de espec. de masa:	Waters ZQ
Detector de PDA:	Waters 2996 PDA

- Condiciones de MS de Fractionlynx:

Voltaje capilar:	3.5 kV (3.25 kV en ES negativo)
Voltaje de cono:	40 V (25 V en ES negativo)
Temperatura de la fuente:	120°C
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electroespray (ES) Positivo o
	Electroespray Negativo o

Electroespray Positivo y Negativo

Sistema de LC-MS de Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

Sistema de HPLC: Agilent 1200 serie SL

Detector de espec. de masa: Agilent 6120 o cuadrupolo único 6140

Segundo detector: Agilent 1200 MWD SL

- Condiciones de MS de Agilent:

Voltaje capilar: 4000V en ES pos (3500V en ES Neg)

Fragmentador/Ganancia: 100

Ganancia: 1

Flujo de gas de secado: 7,0 L/min

Temperatura de gas: 345ºC

Presión de nebulizador: 35 psig

Intervalo de barrido: 125-800 amu

Modo de ionización: Interruptor de Electroespray positivo-negativo

- Columnas:

Se puede usar una variedad de columnas comercialmente disponibles, tanto quirales como aquirales, para que, junto con los cambios en la fase móvil, el modificador orgánico y el pH, permitan la mayor cobertura en términos de una amplia variedad de selectividad. Todas las columnas se usaron según las condiciones de operación recomendadas por los fabricantes. Por ejemplo, las columnas de Waters (incluyendo, pero no limitado a, Xselect CSH C18, 2,5 µm, 4,6x30 mm; Xbridge BEH C18, 2.5 µm, 4.6x30).

Sistema de LC-MS preparativa y descripción del método

La LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos descritos en la presente memoria. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método de LC de gradiente preparativo implicará varias columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar métodos de LC-MS preparativa y después usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos están descritos en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Varios sistemas para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describen a continuación, si bien un experto en la técnica apreciará que se podrían usar sistemas y métodos alternativos a los descritos. A partir de la información proporcionada en la presente memoria, o usando sistemas de cromatografía alternativos, una persona experta en la técnica podría purificar los compuestos descritos en la presente memoria mediante LC-MS preparativa.

Sistema de Fractionlynx de Waters:

- Hardware:

automuestreador 2767 de bucle doble/Recolector de fracción

bomba preparativa 2525

CFO (organizador de fluidos de columna) para la selección de la columna

RMA (administrador de reactivos de Waters) como bomba de compensación

Espectrómetro de masas ZQ de Waters

Detector de matriz de fotodiodos 2996 de Waters

Espectrómetro de masas ZQ de Waters

- Condiciones de funcionamiento del MS de Waters:

Voltaje capilar: 3.5 kV (3.2 kV en ES Negativo)

Voltaje de cono: 25 V

Temperatura de la fuente: 120°C

Intervalo de barrido: 125-800 amu

Modo de ionización: Electroespray (ES) Positivo o Electroespray Negativo

Sistema preparativo de LC-MS 1100 de Agilent:

- Hardware:

Automuestreador: "prepALS" serie 1100

Bomba: "PrepPump" serie 1100 para gradiente de flujo preparativo y "QuatPump" serie 1100 para el modificador de bombeo en flujo prep

Detector UV: Detector de longitudes de ondas múltiples "MWD" serie 1100

Detector de MS: "LC-MSD VL" serie 1100

Recolector de fracciones: 2 x "Prep-FC"

Bomba de compensación: "Waters RMA"

Separador activo Agilent

- Condiciones de funcionamiento del MS de Agilent:

Voltaje capilar: 4000 V (3500 V en ES Negativo)

Fragmentador/Ganancia: 150/1

Flujo de gas de secado: 12.0 L/min

Temperatura de gas: 350ºC

Presión de nebulizador: 50 psig

Intervalo de barrido: 125-800 amu

Modo de ionización: Electroespray (ES) Positivo o

Electroespray Negativo

- Columnas:

Se puede usar una variedad de columnas comercialmente disponibles, tanto quirales como aquirales, para que, junto con los cambios en la fase móvil, el modificador orgánico y el pH, permitan la mayor cobertura en términos de una amplia variedad de selectividad. Todas las columnas se usaron según las condiciones de operación recomendadas por los fabricantes. Típicamente, se usaron columnas con tamaño de partículas de 5 micrones cuando estuvieron disponibles. Por ejemplo, las columnas de Waters (incluyendo, pero no limita-

do a, XBridge™ Prep OBD™ C18 y Fenilo; Xselect CSH C18, 5 µm, 19x50 mm; Xbridge BEH C18, 5 µm, 19x50 mm; Atlantis® Prep T3 OBD™ y Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (incluyendo, pero no limitado a, Synergy MAX-RP y LUX™ Cellulose-2), Astec (columnas de Chirobiotic™ incluyendo, pero no limitado a, V, V2 y T2) y Diacel® (incluyendo, pero no limitado a, Chiralpak® AD-H) estaban disponibles para la evaluación.

- Eluyentes:

Se eligió el eluyente de la fase móvil junto con las limitaciones de fases estacionarias recomendadas por los fabricantes de columnas para optimizar el rendimiento de separación de las columnas. Los eluyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, un gradiente de ácido fórmico al 0.1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0.1 % o un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM.

- Métodos:

Cromatografía preparativa aquiral

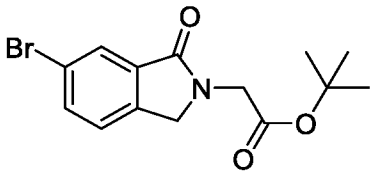
Los ejemplos de los compuestos descritos se han sometido a purificación por HPLC, cuando se indicó, usando métodos desarrollados siguiendo las recomendaciones descritas en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Cromatografía preparativa quiral

Las separaciones preparativas usando Fases Estacionarias Quirales (CSPs) son la técnica natural para aplicar a la resolución de las mezclas enantioméricas. Igualmente, se puede aplicar a la separación de diastereómeros y moléculas aquirales. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar separaciones quirales preparativas en CSPs y después usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

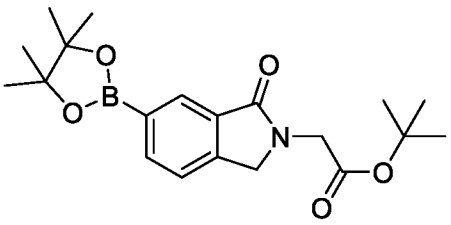
Síntesis de intermedios

Preparación 1: 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de *terc*-butilo



Una suspensión de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (20 g, 94 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (16.94 ml, 113 mmol) en DMF (320 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (4.53 g, 113 mmol) en porciones cuidadosamente y la reacción se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se paró con la adición de una solución saturada de NH_4Cl (650 mL) y el producto bruto se extrajo con DCM (2 x 650 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 650 mL) y salmuera (2 x 650 mL). La mezcla se pasó por un cartucho separador de fases y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto (40.1 g) como un semisólido naranja oscuro. Se purificaron 30g del producto bruto mediante cromatografía (SiO_2, columna de 2 x 220 g, EtOAc al 0-50% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19.5 g, 77%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+$ = 270/272.

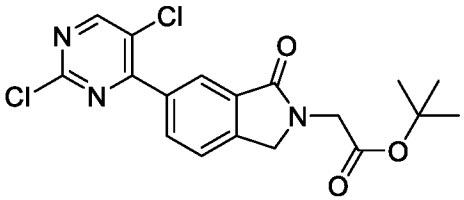
Preparación 2: 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il] acetato de *terc*-butilo



Se añadió $PdCl_2$(dppf), complejo con diclorometano (1.459 g, 1.751 mmol) a una solución desgasificada (con

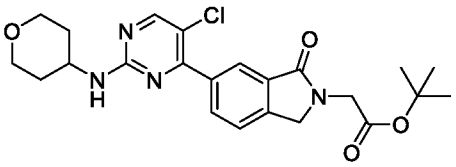
burbujeo de nitrógeno en la solución) de 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de *terc*-butilo (19.23 g, 58.4 mmol), bis(pinacolato)diboro (17.79 g, 70.0 mmol) y acetato de potasio (11.57 g, 117 mmol) en 1-4-dioxano (200 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos más y después se calentó a 90°C en nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (600 mL) y agua (600 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (27.3 g), que se trituró con isohexano. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (17.1 g, 75%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 318$.

Preparación 3: 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de *terc*-butilo



Se desgasificó una mezcla de 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (17.1 g, 44.0 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (7.4 mL, 66.2 mmol) y carbonato de potasio (12.28 g, 88 mmol) en 1,4-dioxano:agua (160 mL, 3:1) con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilofosfina)paladio(0) (2.57 g, 2.199 mmol) y la desgasificación con nitrógeno continuó durante 10 minutos. La reacción después se calentó a 90°C en nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columnas de 2 x 220 g, EtOAc al 0-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12.04 g, 62%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 338$.

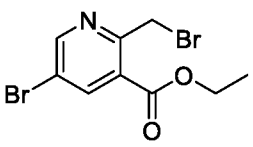
Preparación 4: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de *terc*-butilo



Se añadió oxan-4-amina (5 mL, 48.3 mmol) a una mezcla de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (12 g, 27.1 mmol) y DIPEA (11.95 mL, 67.7 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 72 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (450 mL). El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 x 450 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (600 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (15.6 g). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 220 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) proporcionó material de partida sin reaccionar (1.8 g, 16%) como un sólido incoloro y el compuesto del título como un sólido incoloro (8.86 g, 70.6 %). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 403$.

Se podría obtener más compuesto del título (1.52 g, 76%) usando el material de partida recuperado siguiente el mismo procedimiento descrito anteriormente. LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

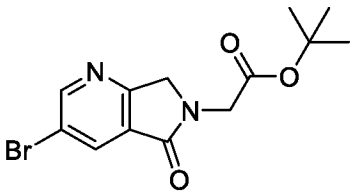
Preparación 5: 5-bromo-2-(bromometil)piridina-3-carboxilato de etilo



Se calentó una mezcla de 5-bromo-2-metilopiridina-3-carboxilato de etilo (5.0 g, 20.48 mmol) y NBS (5.1 g, 28.7 mmol) en tetracloruro de carbono (50 mL, 518 mmol) a 100°C (temperatura externa). Se añadió peróxido de benzoilo (0.143 g, 0.443 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 7 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (100 mL) y agua (100 mL). Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (2 x

50 mL) y después se filtró con un cartucho separador de fases. La fracción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un aceite amarillo (6.7 g), que se cargó en seco en sílice. El producto bruto se purifico mediante cromatografía (SiO_2, 0 - 100% (EtOAc al 10 % en iso-hexanos) en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (3.8 g, 50%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 322/324/326

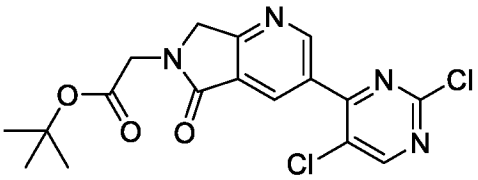
Preparación 6: 2-{3-bromo-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il}acetato de terc-butilo



Se añadió clorhidrato del 2-aminoacetato de terc-butilo (2.578 g, 15.38 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(bromometil)piridin-3-carboxilato de etilo (3.8 g, 10.24 mmol) y DIPEA (5.4 mL, 30.9 mmol) en acetonitrilo (60.0 mL, 1149 mmol) y la solución resultante se calentó a 75°C durante la noche. Después de un total de 16.5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y una solución saturada de NH_4Cl (50 mL). Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con NH_4Cl (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un sólido naranja (3.4 g). El sólido se cargó en seco en sílice y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40g, EtOAc al 0 - 100 % en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1.28 g, 37.8 %). LC-MS: $[M+H]^+$ = 327/329.

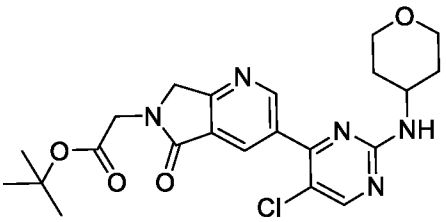
Nota: También se podría usar THF como disolvente para la reacción.

Preparación 7: 2-[3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]acetato de terc-butilo



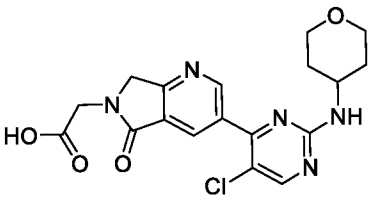
Se añadieron acetato de potasio (0.764 g, 7.78 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.48 g, 5.83 mmol) a una solución agitada de 2-{3-bromo-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il}acetato de terc-butilo (1.28 g, 3.87 mmol) en 1,4-dioxano (40.0 mL, 468 mmol). La mezcla se calentó a 40°C y se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (0.114 g, 0.156 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más y después se calentó a 90°C. Después de 3.5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre DCM (70 mL) y agua (70 mL). Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (3 x 50 mL) y después se filtraron a través de un cartucho separador de fases. El filtrado orgánico se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un sólido negro. El intermedio de éster de boronato se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: $[M+H]^+$ = 293 (nota: la masa para el éster borónico no se observó, es posible que el producto se hidrolizase al ácido borónico en las condiciones de LC-MS). Una mezcla de 2-[5-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il] acetato de terc-butilo bruto (1.448 g, 3.87 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.670 mL, 5.84 mmol) y carbonato de potasio (1.07 g, 7.74 mmol) en 1,4-dioxano (30.0 mL, 351 mmol) y agua (10.0 mL, 555 mmol) se desgasificó con nitrógeno a 40°C. Después de 10 minutos, se añadió $Pd(ph_3P)_4$ (0.150 g, 0.130 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos más y después se calentó a 90°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se dividió entre EtOAc (75 mL) y agua (75 mL). Las fases se separaron y el producto bruto se extrajo con EtOAc (75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un aceite oscuro (3.17 g). El producto bruto se cargó en seco en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, 0 - 100% (MeOH al 1% en DCM) en DCM). El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 100% en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una goma naranja (0.729 g, 44%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 395.

Preparación 8: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de terc-butilo



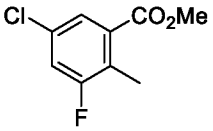
Una mezcla de 2-[3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]acetato de terc-butilo (0.729 g, 1.697 mmol), oxan-4-amina (0.265 mL, 2.56 mmol) y DIPEA (0.740 mL, 4.24 mmol) en EtOH (10 mL) se sometió a reflujo durante 3 h. Además se añadió oxan-4-amina (0.1 mL, 0.966 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.292 mmol). Después de un total de 5 h se añadió más oxan-4-amina (0.1 mL, 0.966 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.292 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (40 mL) y agua (40 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla oscura (0.758 g, 92%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 460.

Preparación 9: ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético



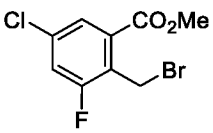
Se añadió TFA (4.0 mL, 51.9 mmol) a una solución agitada de 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de terc-butilo (0.758 g, 1.566 mmol) en DCM (20 mL, 311 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida, después se obtuvo el azeótropo con tolueno (3 x 30 mL). El residuo se trituró con dietil éter y el sólido resultante se filtró, se lavó con dietil éter (3 x 20 mL) y se secó en un horno al vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (0.607 g, 86%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 404.

Preparación 10: 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



Se añadió yodometano (1.04 mL, 16.6 mmol) a una suspensión del ácido 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoico (1.57 g, 8.3 mmol) y carbonato de potasio (2.30 g, 16.6 mmol) en DMF (30 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una porción adicional de carbonato de potasio (1.15 g, 8.3 mmol) y yodometano (0.52 mL, 8.3 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla se diluyó con dietil éter (50 mL) y agua (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se combinaron con el material bruto preparado a partir de ácido 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoico (0.50 g, 2.7 mmol) a partir de un segundo experimento según el procedimiento descrito anteriormente. La mezcla se lavó con salmuera (4x100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde pálido (2.18 g, 94%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.64 (1H, dd), 7.62 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.35 (3H, d).

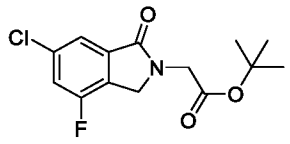
Preparación 11: 2-(bromometil)-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo



Se añadieron N-bromosuccinimida (2.30 g, 12.9 mmol) y peróxido de benzoilo (75%, 0.174 g, 0.54 mmol) a

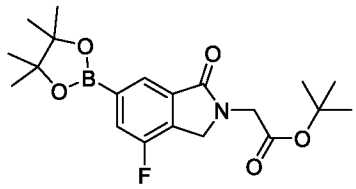
una solución de 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2.18 g, 10.8 mmol) en cloroformo (100 mL). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano (100 mL). El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, DCM al 0-30% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (2.34 g, 70% de rendimiento, 90% de pureza). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 7.80 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 4.97 (2H, d), 3.99 (3H, s).

Preparación 12: 2-(6-cloro-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



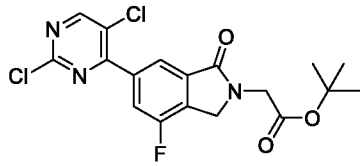
Se añadieron diisopropiletilamina (1.86 mL, 10.7 mmol) and 2-(bromometil)-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (1 g, 3.55 mmol) a una suspensión de clorhidrato de terc-butilglicina (0.893 g, 5.33 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La solución resultante se calentó a 75°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL) y ácido clorhídrico 1 M (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extraje con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-40% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (823 mg, 77%). LC-MS: $[M+Na]^+$ = 322.

Preparación 13: 2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



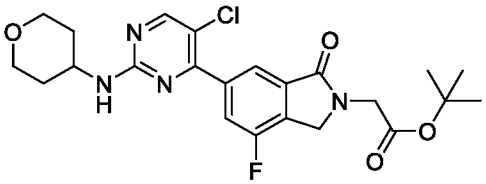
Un tubo de reacción se cargó con 2-(6-cloro-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (335 mg, 1.12 mmol), bis(pinacolato)diboro (341 mg, 1.34 mmol), acetato de potasio (329 mg, 3.35 mmol) y XPhos G3 (19 mg, 0.02 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Se añadió 1,4-Dioxano (2.2 mL) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se pasó a través de una almohadilla de celita, eluyendo con acetato de etilo (50 mL) y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-50% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (467 mg, rendimiento cuant., 95% de pureza) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+Na]^+$ = 414.

Preparación 14: 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



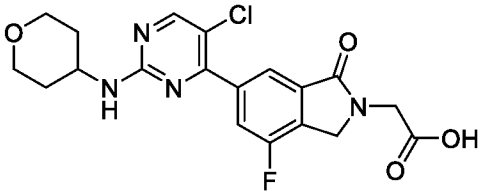
Se desgasificó una mezcla de 2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (200 mg, 0.51 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.086 mL, 0.77 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1.2 mL) y una solución de carbonato de potasio 2 M (0.51 mL, 1.0 mmol)con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilofosfina)paladio(0) (30 mg, 0.03 mmol) y la desgasificación continuó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 90°C durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-40% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (139 mg, 61% de rendimiento, 93% de pureza). LC-MS: $[M+Na]^+$ = 434.

Preparación 15: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



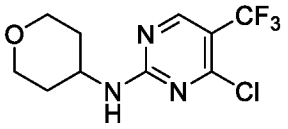
Una solución de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (139 mg, 0.34 mmol), oxan-4-amina (0.070 mL, 0.67 mmol) y diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.85 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó a 85°C y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extraje con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1M (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-70% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (102 mg, 62%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 477.

Preparación 16: ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético



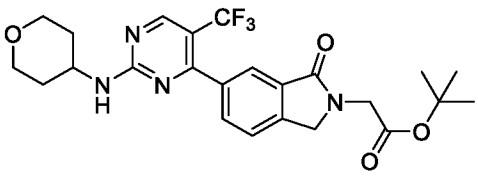
Se añadió ácido trifluoroacético (0.8 mL, 10.4 mmol) a una solución de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (102 mg, 0.21 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se formó el azeótropo con tolueno (3 x 5 mL) y acetonitrilo (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (93 mg, rendimiento cuant.) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 421.

Preparación 17: 4-cloro-N-(oxan-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



Se añadió una solución de oxan-4-amina (2.1 mL, 20.3 mmol) y diisopropiletilamina (4.25 mL, 23.9 mmol) en THF (130 mL) a una solución agitada de 2,4-dicloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (2.7 mL, 19.7 mmol) en THF (130 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-50 % en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (1.66 g, 29 %) y su regioisómero 2-cloro-N-(oxan-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (1.23 g, 22 %) como sólidos incoloros. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.63-8.53 (2H, m), 4.05-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 284.

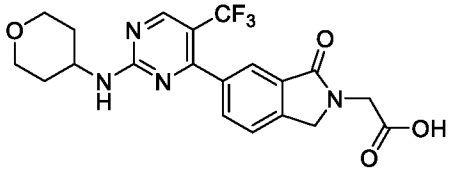
Preparación 18: 2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



Se desgasificó una mezcla de 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (202 mg, 0.53 mmol), 4-cloro-N-(oxan-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (224 mg, 0.80 mmol) y carbonato de potasio (147 mg, 1.06 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1.5 mL) y agua (0.5 mL) con nitrógeno durante 5 minutos. XPhos Pd G3 (14 mg, 0.016 mmol) se añadió y la desgasificación continuó durante 10 minutos. La reacción se calentó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura

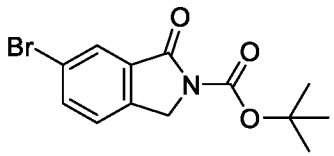
ambiente y se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (142 mg, 35%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.

Preparación 19: ácido 2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético



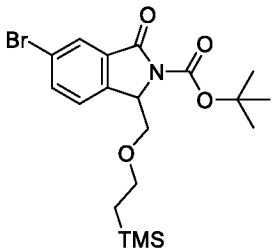
Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13.0 mmol) a una solución de 2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (135 mg, 0.26 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se formó el azeótropo con tolueno (3 x 10 mL), se trituró con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 53%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 437.

Preparación 20: 6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo



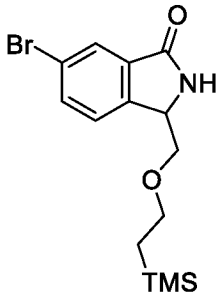
Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2.47 g, 11.3 mmol) a una suspensión de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (2.00 g, 9.43 mmol), DMAP (0.058 g, 0.47 mmol) y trietilamina (1.58 mL, 11.3 mmol) en DCM (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 50-100 % en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (2.44 g, 81%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+Na]^+$ = 334.

Preparación 21: 5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo



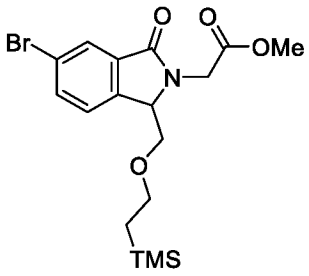
LiHMDS (1 M en THF, 7.69 mL, 7.69 mmol) se añadió a una solución de 6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (2.00 g, 6.41 mmol) en THF (50 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h, después se calentó a -50°C durante 10 min y se enfrió a -78°C. Se añadió cloruro de 2-(Trimetilsilil)etoximetilo (2.27 mL, 12.8 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a 0°C durante un período de 2 h. La mezcla de reacción se paró con una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-15% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (950 mg, 33%) como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 464.

Preparación 22: 6-bromo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



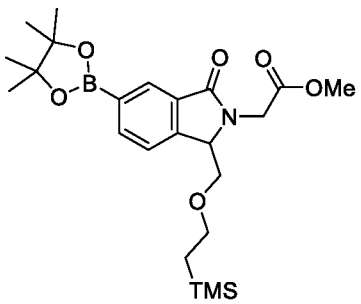
Se añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 8 mL, 32 mmol) gota a gota a 5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 2.15 mmol) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió a una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (707 mg, 93%) como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 342.

Preparación 23: 2-(5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 99 mg, 2.5 mmol) a una solución de 6-bromo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-ona (707 mg, 2.07 mmol) en THF (17 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir 2-bomoacetato de metilo (0.27 mL, 2.48 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se paró con una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-30% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (590 mg, 69%) como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+Na]^+$ = 436.

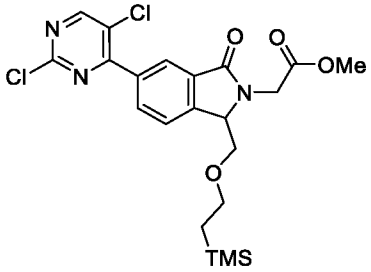
Preparación 24: 2-[3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de metilo



Un tubo de reacción se cargó con 2-(5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo (600 mg, 1.45 mmol), bis(pinacolato)diboro (441 mg, 1.74 mmol), acetato de potasio (426 mg, 4.34 mmol) y XPhos Pd G3 (25 mg, 0.029 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Se añadió 1,4-dioxano (2.9 mL) y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 mL), después se pasó a través de una almohadilla de celita, eluyendo con acetato de etilo (30 mL). Después de la concentración del filtrado, la purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-40% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (635 mg, 91%) como un aceite incoloro. LC-MS: $[M+Na]^+$ = 484.

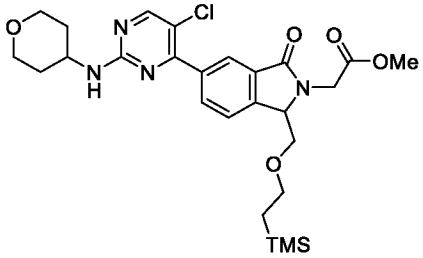
Preparación 25: 2-[5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-

il]acetato de metilo



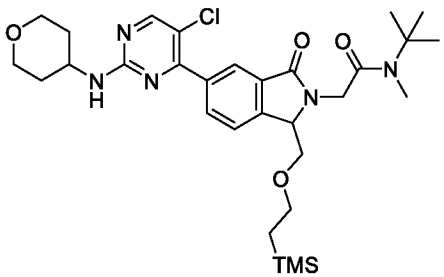
Se desgasificó una mezcla de 2-[3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de metilo (640 mg, 1.39 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.233 mL, 2.08 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3.5 mL) y una solución de carbonato de potasio acuoso 2 M (1.39 mL, 2.77 mmol) con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilofosfina)paladio(0) (80 mg, 0.069 mmol) y la desgasificación continuó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 90°C durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-40% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (370 mg, 54%) como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+Na]^+$ = 504.

Preparación 26: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo



Se calentó una solución de 2-[5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de metilo (200 mg, 0.415 mmol), oxan-4-amina (0.086 mL, 0.83 mmol) y diisopropiletilamina (0.18 mL, 1.04 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a 85°C y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1M (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-70% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (150 mg, 66%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.

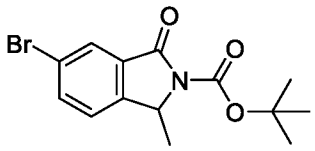
Preparación 27: N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil) etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



Se añadió una solución de hidróxido de litio (1 M acuoso, 0.091 mL, 0.091 mmol) a una solución agitada de 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo (50 mg, 0.091 mmol) en THF (1.4 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a un pH ~3. El precipitado incoloro resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL) y se secó al vacío. El residuo se suspen-

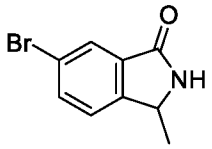
dió en DCM (1.8 mL) y DMF (0.2 mL). Se añadió HATU (42 mg, 0.11 mmol) y diisopropiletilamina (0.048 mL, 0.27 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, antes de añadir N-terc-butil-metilamina (0.012 mL, 0.10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirla con acetato de etilo (10 mL) y agua (15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (50 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), salmuera (3x50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg, 82% de rendimiento, 90% de pureza). LC-MS: $[M+H]^+ = 602$.

Preparación 28: 5-bromo-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo



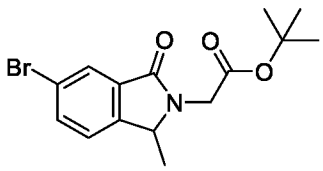
Se añadió LiHMDS (1M en THF, 3.52 mL, 3.52 mmol) a una solución de 6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (Preparación 20) (1.00 g, 3.20 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir yodometano (0.22 mL, 3.5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) a la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-20% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (332 mg, 31%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 270$.

Preparación 29: 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



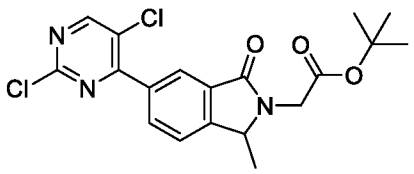
Se añadió ácido trifluoroacético (0.50 mL, 6.5 mmol) a una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindole-2-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0.991 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se formó el azeótropo con tolueno (2x5 mL). El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 75 %) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+ = 226$.

Preparación 30: 2-(5-bromo-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



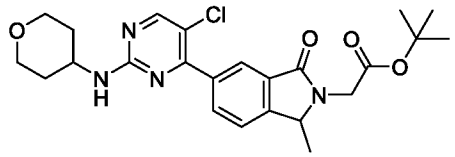
Preparado según la Preparación 1 a partir de 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (170 mg, 0.752 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (0.13 mL, 0.90 mmol). El compuesto del título (218 mg, 80%) se obtuvo como un sólido incoloro. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 284$.

Preparación 31: 2-[5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



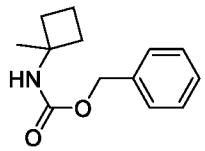
Se desgasificó una mezcla de 2-(5-bromo-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (215 mg, 0.632 mmol), acetato de potasio (186 mg, 1.90 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir bis(pinacolato)diboro (193 mg, 0.758 mmol) y $PdCl_2(dppf)_2$ (23 mg, 0.032 mmol). La reacción se calentó a 100°C en nitrógeno durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1 mL) y se añadió a una mezcla desgasificada de 2,4,5-tricloropirimidina (85 mg, 0.47 mmol) y carbonato de potasio (86 mg, 0.62 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0.016 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C en nitrógeno durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-40% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (34 mg, 26%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 352$.

Preparación 32: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



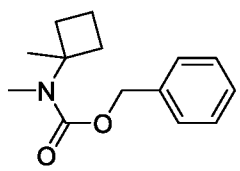
Se calentó una mezcla de 2-[5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (32 mg, 0.078 mmol), oxan-4-amina (0.012 mL, 0.12 mmol) y diisopropiletilamina (0.041 mL, 0.24 mmol) en etanol (0.75 mL) a 80°C durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-3% en DCM) proporcionó el compuesto del título (22 mg, 50% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+ = 473$.

Preparación 33: (1-metilciclobutil)carbamato de bencilo



Se añadió DIPEA (474 µl, 2.71 mmol) a una solución del clorhidrato de 1-metilciclobutanamina (150 mg, 1.233 mmol) en THF (20 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió cloroformiato de bencilo (194 µl, 1.357 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó sucesivamente con HCl 1M (50 mL), solución acuosa saturada de NaHCOs (50 mL), salmuera (50 mL), y se secó mediante un separador de fases hidrofóbico. El extracto orgánico se concentró al vacío para proporcionar (1-metilciclobutil)carbamato de bencilo (288 mg, 72% (68% de pureza)) como un aceite amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.47 - 7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (br. s, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); (32% en peso de cloroformiato de bencilo).

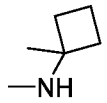
Preparación 34: Metil(1-metilciclobutil)carbamato de bencilo



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 79 mg, 1.97 mmol) en porciones a una solución de (1-metilciclobutil)carbamato de bencilo (288 mg, 1.313 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C y se añadió yoduro de metilo (99 µl, 1.576 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc (5 mL), se lavó con agua (4 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g,

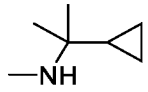
acetato de etilo al 0-25 % en iso-hexano) para proporcionar metil(1-metilciclobutil)carbamato de bencilo (154 mg, 50%) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.36 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

Preparación 35: N,1-Dimetilciclobutan-1-amina



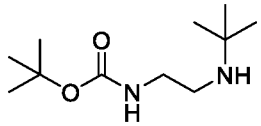
Una solución de metil(1-metilciclobutil)carbamato de bencilo (154 mg, 0.660 mmol) en EtOAc (6 mL) se hidrogenó en el H-cube (Pd-C al 10 %, modo Full H_2, temperatura ambiente, 1 mL/min) durante una hora. La mezcla de reacción se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso.

Preparación 36: 2-ciclopropil-N-metilpropan-2-amina



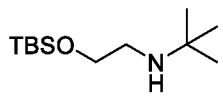
Se preparó a partir de 2-ciclopropilan-2-amina siguiendo un procedimiento análogo/similar como se describió para las Preparaciones 33-35.

Preparación 37: (2-(terc-butilamino)etil)carbamato de terc-butilo



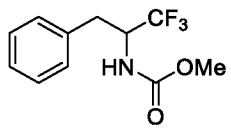
Una suspensión agitada de perlas de tamices moleculares de 4Å (~2 g) en DMF (6 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de cesio (1148 mg, 6.84 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La suspensión se trató con terc-butilamina (718 µl, 6.84 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (1800 mg, 8.03 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche, después se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en éter (20 ml), se lavó sucesivamente con salmuera (20 ml), agua (20 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar (2-(terc-butilamino)etil)carbamato de terc-butilo (680 mg, 1.572 mmol, 23.0%) como un aceite amarillo pálido. LC-MS: $[M+H]^+$ = 217.

Preparación 38: N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metilpropan-2-amina



Se añadió TBDMSCl (577 mg, 3.83 mmol) a una solución agitada de 2-(terc-butilamino)etanol (305 mg, 2.55 mmol) e imidazol (521 mg, 7.65 mmol) en DMF (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de imidazol (521 mg, 7.65 mmol) seguido por TBDMS-Cl (577 mg, 3.83 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se avó con agua (3 x 30 mL) y salmuera (30 mL) se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metilpropan-2-amina bruta como un aceite (104 mg, 17%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 3.58 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.16 (br. s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

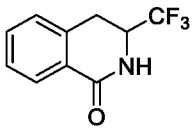
Preparación 39: (1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-il)carbamato de metilo



Se añadió cloroformiato de metilo (0.343 mL, 4.44 mmol) gota a gota a una solución de 1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-amina (840 mg, 4.44 mmol) y piridina (1.44 mL, 17.8 mmol) en cloroformo (80 mL) a 0°C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua helada (30 mL) lenta-

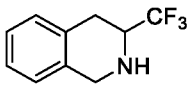
mente a la mezcla y la solución se agitó durante 15 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 3 M (2x50 mL) y salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La recristalización a partir de iso-hexano proporcionó el compuesto del título (906 mg, 3.59 mmol, 81%) como agujas incoloras. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.94 (1H, d), 7.34-7.28 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 4.47-4.31 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.04 (1H, dd), 2.77 (1H, dd).

Preparación 40: 3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



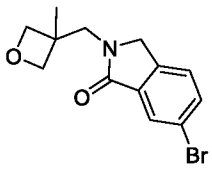
Se calentó una solución de (1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-il)carbamato de metilo (550 mg, 2.23 mmol) en ácido polifosfórico (14.2 g, 145 mmol) a 140°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (40 mL) y se extrajo con cloroformo (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La recristalización de *iso*-hexano proporcionó el compuesto del título (232 mg, 48%) como agujas incoloras. LC-MS: $[M+H]^+$ = 216.

Preparación 41: 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Se añadió una solución de 3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0.93 mmol) en THF (15 mL) gota a gota a una solución del complejo borano-THF (1 M en THF, 6.5 mL, 6.5 mmol) en THF (15 mL). Se calentó la reacción a 70ºC durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (5 mL) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y ácido clorhídrico 6 M (20 mL) y se calentó a 65°C durante 2 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se basificó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se extrajo con DCM (3x20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y se cargó a una columna de SCX (2 g). La columna se lavó con metanol y después el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en metanol. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 67%) como un sólido tostado. LC-MS: $[M+H]^+$ = 202.

Preparación 42: 6-bromo-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

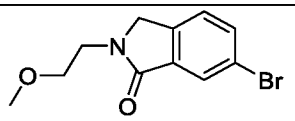
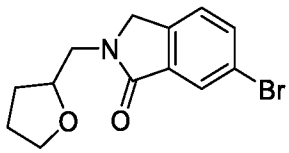
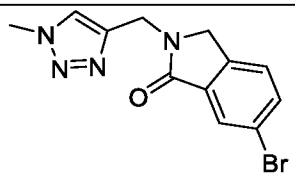
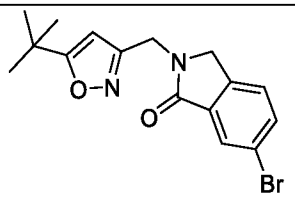
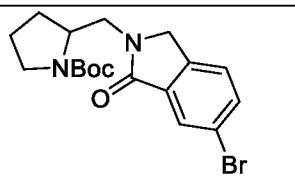


Se enfrió una suspensión agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (300 mg, 1.42 mmol) en DMF (4 mL) en un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 68 mg, 1.70 mmol) y se agitó y se enfrió durante 15 min. La mezcla se trató con 3-(bromometil)-3-metiloxetano (280 mg, 1.70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió salmuera (20 mL) y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (2x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 20-100% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (342 mg, 81%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 296/ 298.

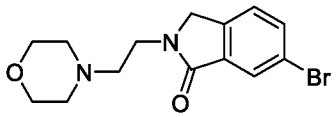
Preparaciones 43-47

Se prepararon siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito para la Preparación 42:

Preparación	**Estructura**	**Nombre**	**MS: $[M+H]^+$**

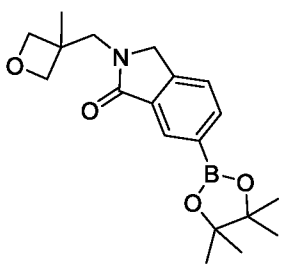
43		6-bromo-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	270/ 272
44		6-bromo-2-[(oxolan-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	296/ 298
45		6-bromo-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	307/ 309
46		6-bromo-2-[(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	349/ 351
47		2-[(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	295/ 297 $[M-BOC+H]^+$

Preparación 48: 6-bromo-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1 H-isoindol-1 -ona



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 34 mg, 1.40 mmol) a una suspensión de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (250 mg, 1.18 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min después de que cesó la evolución del gas hidrógeno. Se añadió 4-(2-bromoetil)morfolina (0.18 mL, 1.3 mmol) a la solución marrón resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de dietil éter e iso-hexano y el precipitado resultante se filtró, se lavó con iso-hexano y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 50%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: $[M+H]^+$ = 325/327.

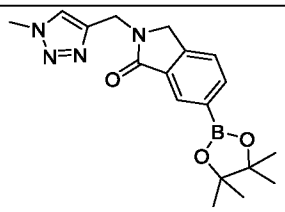
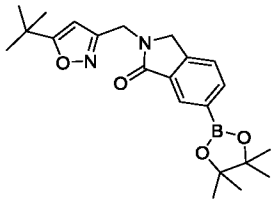
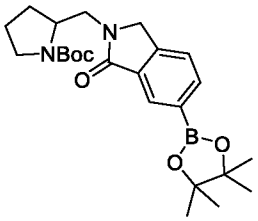
Preparación 49: 2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



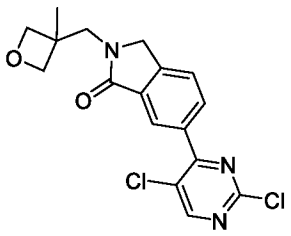
Se desgasificó una mezcla de 6-bromo-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (338 mg, 1.14 mmol), acetato de potasio (336 mg, 3.42 mmol) y bis(pinacolato)diboro (348 mg, 1.37 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) con nitrógeno a 40°C durante 10 min. La mezcla se trató con $PdCl_2(dppf)_2$ (42 mg, 0.057 mmol), se desgasificó durante 10 minutos adicionales y se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla de éter (10 mL) e iso-hexano (10 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con iso-hexano (20 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título (326 mg, 82%) como un polvo marrón chocolate. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 344.

Preparaciones 50-52

Se prepararon siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito anteriormente para la Preparación 49:

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
50		2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	355
51		2-[(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	397
52		2-{[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	343 $[M-Boc+H]^+$

Preparación 53: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

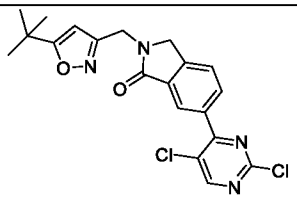
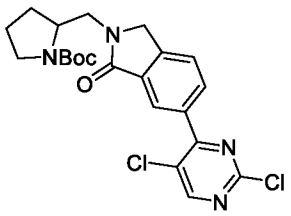


Una mezcla de 2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (326 mg, 0.95 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (261 mg, 1.43 mmol), una solución de carbonato de potasio acuoso 2 M (0.95 mL, 1.9 mmol) y 1,4-dioxane (10 mL) se agitó y desgasificó con nitrógeno a 40°C durante 10 min, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0.048 mmol) y se desgasificó durante 10 min adiciona-

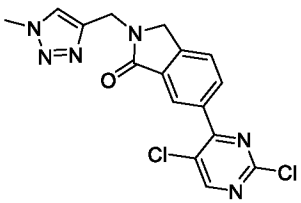
les. La mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas, se dejó enfriar y se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 10-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (252 mg, 73%) como un sólido naranja. LC-MS: $[M+H]^+$ = 364.

Preparaciones 54-55

Se prepararon siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito para la Preparación 53:

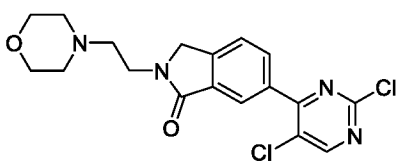
Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
54		2-[(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)metil]-6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	417
55		2-{[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	363 $[M-Boc+H]^+$

Preparación 56: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se trató una mezcla de 2,4,5-tricloropirimidina (179 mg, 0.98 mmol), 2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (231 mg, 0.65 mmol) y S-Phos Pd G3 (3 mg, 0.004 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) con carbonato de sodio acuoso 1M (2 mL, 2 mmol) desgasificado con nitrógeno durante 10 min y se agitó a 50°C durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar y se dividió ente acetato de etilo (20 mL) y salmuera (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-5% en DCM) proporcionó el compuesto del título (223 mg, 82%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 375.

Preparación 57: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

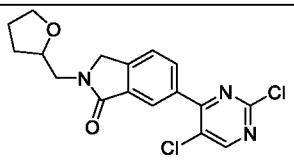
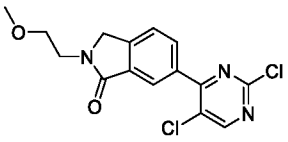


Se añadió bis(pinacolato)diboro (178 mg, 0.70 mmol), seguido de $PdCl_2(dppf)_2$ (24 mg, 0.029 mmol) a una mezcla (burbujeando nitrógeno) desgasificada de 6-bromo-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (190 mg, 0.58 mmol) y acetato de potasio (172 mg, 1.75 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de

etilo y agua. La fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[2-(morfolin-4-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona bruta. El producto se usó sin purificación adicional y caracterización en el siguiente paso. Se añadió una solución de este material (210 mg, 0.56 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0.028 mmol) a una mezcla desgasificada (burbujeando nitrógeno) de 2,4,5-tricloropirimidina (155 mg, 0.85 mmol) y carbonato de potasio (156 mg, 1.13 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (3:1, 8 mL) y la mezcla se agitó a 100°C en nitrógeno durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron sobre sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10% en DCM después [NH_3 al 1% en MeOH] al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 49%) como un aceite naranja. LC-MS: $[M+H]^+$ = 393.

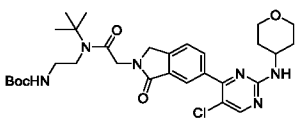
Preparaciones 58-59

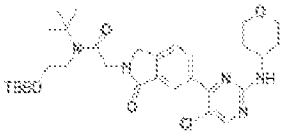
Se prepararon siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito para la Preparación 57:

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
58		6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[(oxolan-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	364
59		6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	338

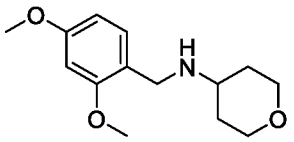
Preparaciones 60-61

Se prepararon a partir de las aminas correspondientes (Preparaciones 37 y 38 respectivamente) siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito para el Ejemplo 2:

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
60		N-{2-[N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamido]etil}carbamato de terc-butilo	501 $[M-Boc+H]^+$

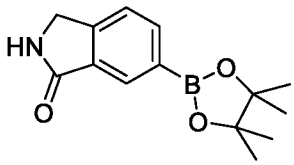
61		N-terc-butil-N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	616

Preparación 62: N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]oxan-4-amina



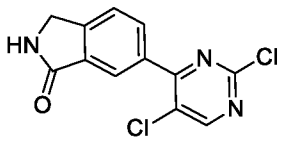
Se agitó una solución de oxan-4-amina (1.67 g, 16.6 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (2.50 g, 15.0 mmol) en diclorometano (25 mL) durante 1 hora, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (3.19 g, 15.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL), se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), seguido por salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, solución de amoníaco metanólico 7M al 0-5% en diclorometano) para proporcionar N-(2,4-dimetoxibencil)oxan-4-amina (2.68 g, 67%) como un aceite amarillo pálido. LC-MS: $[M+H]^+$ =252.

Preparación 63: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (780 mg, 3.68 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.089 g, 4.28 mmol) y acetato de potasio (1.26 g, 12.87 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (12 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió el complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) (150 mg, 0.18 mmol) y la reacción se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 115 %) que se usó en bruto sin purificación. MS: $[M+H]^+$ = 260.

Preparación 64: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

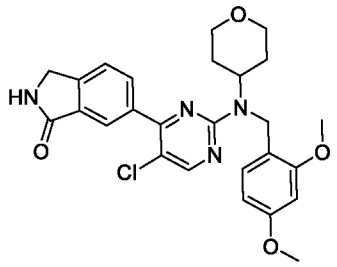


Se trató una mezcla de 2,4,5-tricloropirimidina (5.25 g, 28.6 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (5.25 g, 20.3 mmol) y S-Phos Pd G3 (79 mg, 0.10 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) con carbonato de sodio acuoso 1 M (60.8 mL, 60.8 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL) y la suspensión resultante se filtró. El sólido se suspendió en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 3 días. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó hasta obtener el compuesto del título (7.11 g, 125%) como un sólido marrón. LC-MS: $[M+H]^+$ = 280.

Notas: No se obtuvo ningún producto adicional a partir del filtrado bifásico. El rendimiento obtenido fue superior a 100%, que podría ser debido a la presencia de sales inorgánicas y/o agua ya que el análisis de 1H RMN del producto mostró contaminación con especies orgánicas.

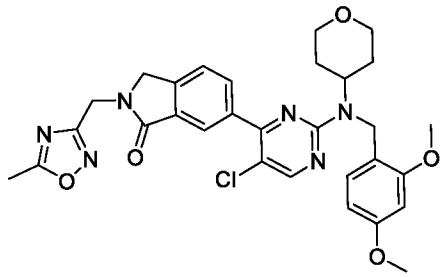
Preparación 65: 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-

ona



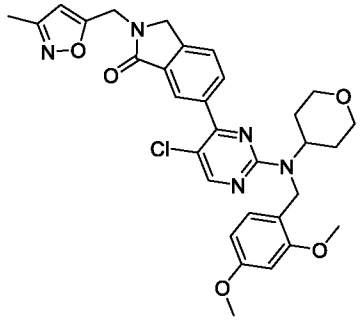
Una suspensión agitada de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1.00 g, 3.57 mmol), N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]oxan-4-amina (0.987 g, 3.93 mmol) y diisopropiletilamina (1.25 mL, 7.16 mmol) en sulfolano (10 mL) se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar y se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Se añadió salmuera (50 mL) a las fases orgánicas combinadas y la mezcla se filtró. Las fases del filtrado se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua (6x50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 20-100% en *iso*-hexano) proporcionó el compuesto del título (504 mg, 28%) como una espuma amarilla. LC-MS: $[M+H]^+$ =495.

Preparación 66: 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin- 4-il)-2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1 -ona



Una solución de 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (50 mg, 0.10 mmol) en THF (0.5 mL) se enfrió a −78°C y se trató con una bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 0.15 mL, 0.15 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos, después se trató con 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (20 mg, 0.15 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió una porción adicional de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 0.15 mL, 0.15 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos, antes de añadir 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (10 mg, 0.075 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se trató con yoduro de tetrabutilamonio (3 mg, 0.008 mmol) y se agitó durante 3 días. Se añadió salmuera (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 10-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (11 mg, 0.015 mmol, 15 %) como un cristal amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ =591.

Preparación 67: 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

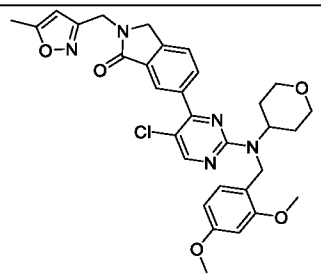
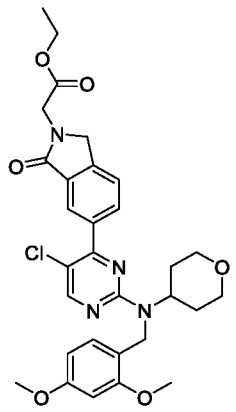


Una suspensión agitada de 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-

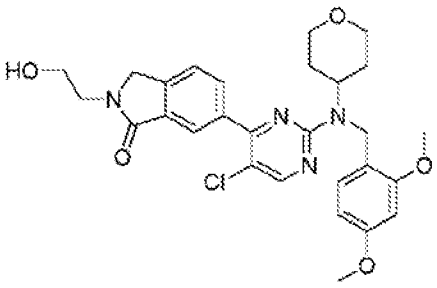
1H-isoindol-1-ona (100 mg, 0.20 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a -78°C y se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 0.3 mL, 0.3 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 15 min antes de añadir 5-(bromometil)-3-metilisoxazol (53 mg, 0.30 mmol). La suspensión resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la solución resultante naranja se agitó durante 18 h. La mezcla se trató a temperatura ambiente con más 5-(bromometil)-3-metilisoxazol (53 mg, 0.30 mmol) y se agitó durante 5 h. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 0.15 mL, 0.15 mmol) y la mezcla se agitó 15 min antes de añadir 5-(bromometil)-3-metilisoxazol (53 mg, 0.30 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió salmuera (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo del 10-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (79 mg, 67%) como una espuma amarilla. LC-MS: $[M+H]^+$ =590.

Preparaciones 68-69

Se prepararon siguiendo un procedimiento similar/análogo al descrito en la Preparación 67:

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
68		6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	590
69		2-[6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de etilo	581

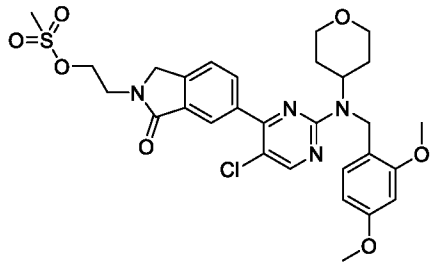
Preparación 70: 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se disolvió 2-[6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-

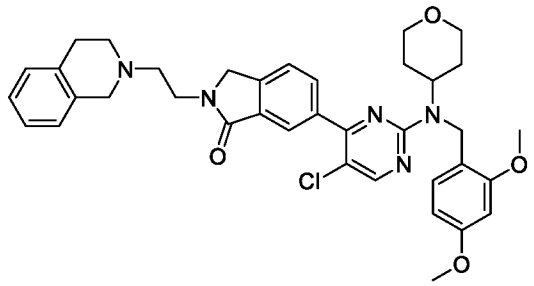
isoindol-2-il]acetato de etilo (0.285 g, 0.49 mmol) en MeOH anhidro (2.5 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de litio (2 M en THF, 1.3 mL, 2.6 mmol). La reacción se agitó durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 mL) y se agitó durante 2 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.228 g, 88%) como un sólido blanquecino. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 539.

Preparación 71: metanosulfonato de 2-[6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]etilo



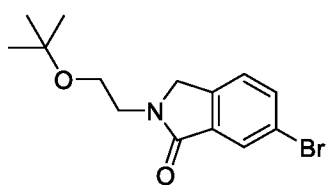
Se añadió trietilamina (0.11 mL, 0.79 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.045 mL, 0.58 mmol) a una solución de 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0.228 g, 0.39 mmol) en DCM (4.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (30 mL) y una solución saturada de cloruro de amonio (30 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio saturado (20 mL), agua (2x20 mL) y salmuera (2x20 mL). La fase orgánica se filtró a través de un cartucho separador de fases y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (0.220 g, 88%) como una espuma incolora. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 617.

Preparación 72: 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se añadió trietilamina (0.017 mL, 0.12 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.013 mL, 0.10 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-[6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]etilo (51 mg, 0.080 mmol) en acetonitrilo (1.0 mL) en un recipiente de microondas. La mezcla de reacción se calentó en el microondas (CEM, 100°C, potencia máxima = 200 W, presión máxima = 200 psi) durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-5% en DCM) proporcionó el compuesto del título (54 mg, 103%) como una goma amarilla. LC-MS: $[M+H]^+$ = 654.

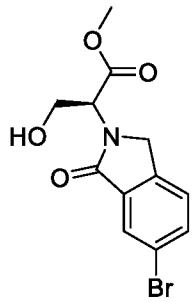
Preparación 73: 6-bromo-2-[2-(terc-butoxi)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (300 mg, 0.97 mmol), 2-(terc-butoxi)etanamina (171 mg, 1.46 mmol) y DIPEA (0.51 mL, 2.2 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 75°C durante 3 días. La mez-

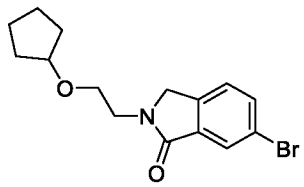
cla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, después se transfirió a un embudo separador. Se añadió HCl 1N y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (297 mg, 98%) como un aceite tostado espeso. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ =312/314.

Preparación 74: (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxipropanoato de metilo



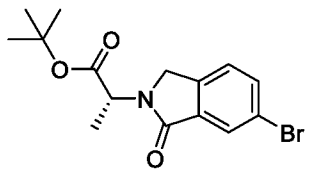
Se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 73. LC-MS: $[M+H]^+$ =314/316.

Preparación 75: 6-bromo-2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



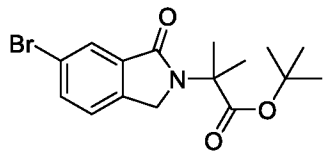
Se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 73. En este caso, la purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-100% en *iso*-hexano) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: $[M+H]^+$ =m/z 324/326.

Preparación 76: (2R)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoato de terc-butilo



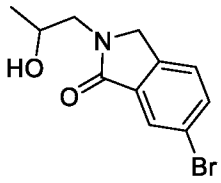
Se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 73. La reacción se llevó a cabo en THF a 75°C en este caso. LC-MS: $[M+Na]^+$ =362/364.

Preparación 77: 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo



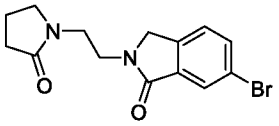
Se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 73. En este caso, la reacción se llevó a cabo en THF a 75°C y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 10-50% en *iso*-hexano). LC-MS: $[M-tBu+H]^+$ =298/300.

Preparación 78: 6-bromo-2-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



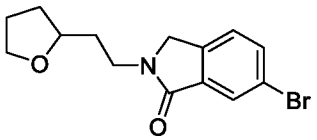
Se añadió trietilamina (0.68 mL, 4.90 mmol) y 1-aminopropan-2-ol (0.30 mL, 3.57 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (1.00 g, 3.25 mmol) en THF (33 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se absorbió sobre sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-2.5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (704 mg, 79%) como un sólido blanquecino. LC-MS: $[M+H]^+$ =270/272.

Preparación 79: 6-bromo-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



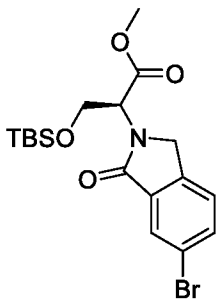
Se añadió trietilamina (0.30 mL, 2.2 mmol) seguido por oxalato de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona (212 mg, 0.97 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (272 mg, 0.88 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un polvo incoloro. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título (100 mg, 33%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.80 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.52 (2H, t), 2.23 (2H, t), 1.98 (2H, m).

Preparación 80: 6-bromo-2-[2-(oxolan-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se añadió trietilamina (0.28 mL, 2.0 mmol) seguido por 2-(oxolan-2-il)etan-1-amina (171 mg, 1.48 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 1.35 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con dietil éter (20 mL). El precipitado resultante se filtró para proporcionar un polvo tostado pálido. El polvo se disolvió en DCM (4 mL), se lavó con agua (10 mL) y la fase orgánica se separó con un separador de fases hidrofóbico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (253 mg, 60%) como un sólido tostado pálido. LC-MS: $[M+H]^+$ =310/312.

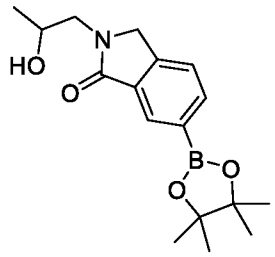
Preparación 81: (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi] propanoato de metilo



Se añadió TBDMS-Cl (297 mg, 1.97 mmol) a una solución de (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxipropanoato de metilo (412 mg, 1.31 mmol) e imidazol (268 mg, 3.93 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron sobre sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-20% en *iso*-hexano) proporcionó el compuesto del título (432 mg, 77%)

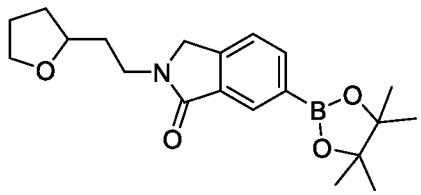
como un aceite incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ =428/430.

Preparación 82: 2-(2-hidroxipropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



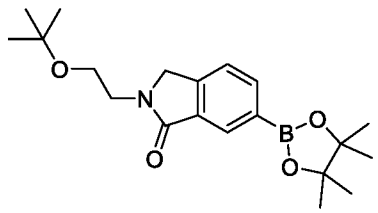
Una mezcla agitada de 6-bromo-2-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (200 mg, 0.740 mmol), acetato de potasio (218 mg, 2.22 mmol) y bis(pinacolato)diboro (226 mg, 0.888 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó a 40°C con burbujeando nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con $PdCl_2(dppf)_2$ (27 mg, 0.037 mmol), se desgasificó durante 10 minutos más y se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de éter (10 mL) e isohexano (10 mL) para proporcionar un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con isohexano (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (192 mg, 80%) como un polvo marrón chocolate. LC-MS: $[M+H]^+$ =318.

Preparación 83: 2-[2-(oxolan-2-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



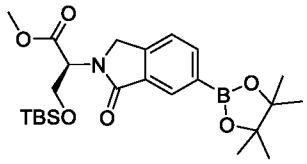
Se añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (18 mg, 0.024 mmol) a una solución desgasificada (burbujeando nitrógeno) de 6-bromo-2-[2-(oxolan-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (250 mg, 0.806 mmol), bis(pinacolato)diboro (246 mg, 0.967 mmol) y acetato de potasio (160 mg, 1.61 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos más, después se calentó a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-100% en isohexano) proporcionó el compuesto del título (173 mg, 51%). LC-MS: $[M+H]^+$ =358.

Preparación 84: 2-[2-(terc-butoxi)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



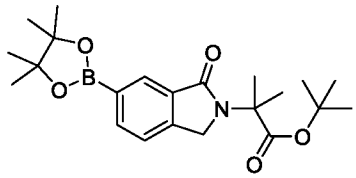
Se añadió XPhos Pd G3 (16 mg, 0.019 mmol) a una mezcla desgasificada (burbujeando nitrógeno) de 6-bromo-2-[2-(terc-butoxi)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (304 mg, 0.974 mmol), bis(pinacolato)diboro (297 mg, 1.17 mmol) y acetato de potasio (287 mg, 2.92 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NaHCOs, agua y acetato de etilo, después se transfirió a un embudo de separación. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional y caracterización en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

Preparación 85: (2S)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de metilo



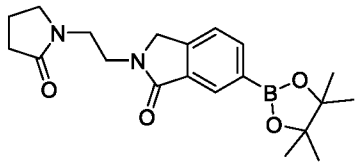
Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 84.

Preparación 86: 2-metil-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo



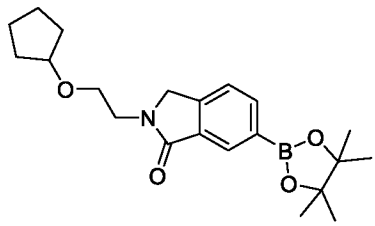
Se añadió X-Phos Pd G3 (13 mg, 0.015 mmol) a una solución desgasificada (burbujeando nitrógeno) de 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo (273 mg, 0.771 mmol), bis(pinacolato)diboro (235 mg, 0.925 mmol) y acetato de potasio (229 mg, 2.31 mmol) en 1-4-dioxano (5 mL). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos más, después se calentó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (401 mg, 93%, 72% de pureza) como una goma amarilla. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.91 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 4.64 (2H, s), 1.54 (6H, s), 1.32 (9H, s), 1.16 (12H, s).

Preparación 87: 2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol- 1-ona



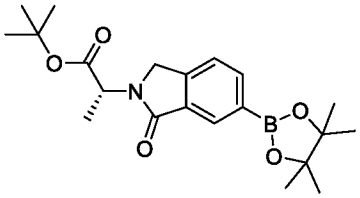
Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 86. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.49 (2H, s), 3.81 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.51 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.96 (2H, tt), 1.35 (12H, s). (El producto estaba contaminado con un 40 % en peso de pinacol y 18 % en peso de 1,4-dioxano).

Preparación 88: 2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



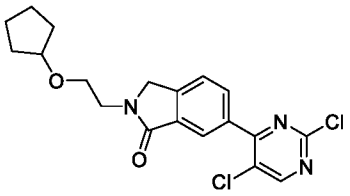
Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 86. El producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al, 0-100% en iso-hexano). LC-MS: $[M+H]^+$ =372.

Preparación 89: (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo



Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 86. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-50% en iso-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1.653 g, 99%) como un sólido blanquecino. LC-MS: $[M+Na]^+$ =410.

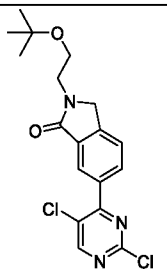
Preparación 90: 2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

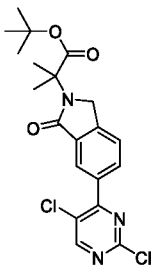
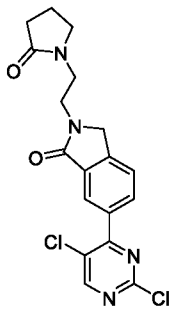
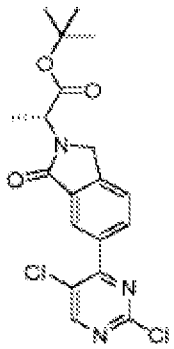


Una mezcla de 2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (144 mg, 0.349 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.060 mL, 0.52 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0.745 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se calentó a 40°C y se desgasificó (burbujeando nitrógeno) durante 10 min. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min más y después se calentó a 90°C durante 1.75 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió en acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (102 mg, 64%) como una goma amarilla. LC-MS: $[M+H]^+$ =392.

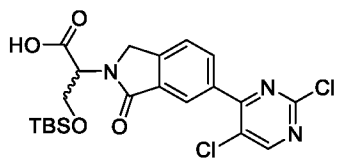
Preparaciones 91-94

Se prepararon siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito para la Preparación 90:

Preparación	**Estructura**	**Nombre**	**^{1}H RMN (400 MHz)**	**MS: $[M+H]^+$**
91		2-[2-(terc-butoxi)etil]-6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	-	380

92		2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-2-metil propanoato de terc-butilo	(DMSO-d6): 9.04 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 4.73 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.36 (9H, s).	-
93		6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il) etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	-	391
94		(2R)-2-[6-(2,5-dicloro pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il] propanoato de terc-butilo	-	430

Preparación 95: ácido 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoico

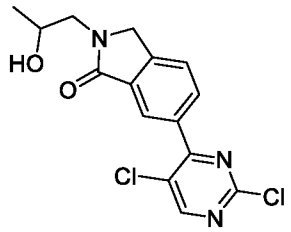


Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 0.049 mmol) a una mezcla desgasificada (burbujeando nitrógeno) de (2S)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de (S)-metilo (470 g, 0.989 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (272 mg, 1.48 mmol) y carbonato de potasio (273 mg, 1.98 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 2.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió HCl 1 M y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-50% en isohexano, después metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il] propanoato de (S)-metilo (68 mg, 10%) como un semisólido incoloro (LC-MS: $[M+H]^+$ = 496), y el ácido (S)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoico (87 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: $[M-CO_2+H]^+$ = 437.

Nota: Es posible que el producto se haya epimerizado durante la reacción como se muestra con el análisis de

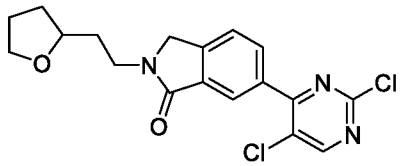
HPLC quiral del producto final.

Preparación 96: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



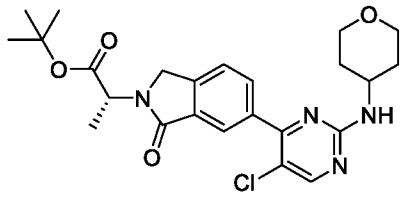
Una mezcla de 2,4,5-tricloropirimidina (166 mg, 0.903 mmol), 2-(2-hidroxipropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (191 mg, 0.602 mmol) y S-Phos Pd G3 (2 mg, 3 µmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se trató con carbonato de sodio acuoso 1 M (1.8 mL, 1.8 mmol), se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 min y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y salmuera (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 20-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (118 mg, 56 %) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 338.

Preparación 97: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-(oxolan-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



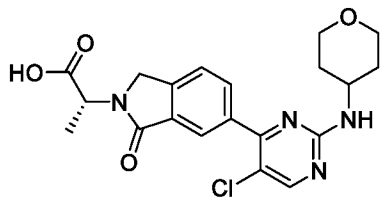
Se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 96. LC-MS: $[M+H]^+$ = 378.

Preparación 98: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoato de terc-butilo



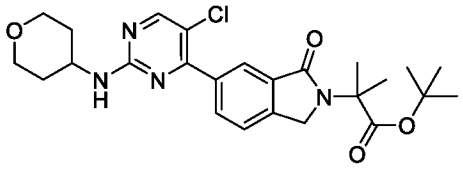
Se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 8. La reacción se llevó a cabo en EtOH a 80°C durante 3 días. LC-MS: $[M+H]^+$ = 473.

Preparación 99: Ácido (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico



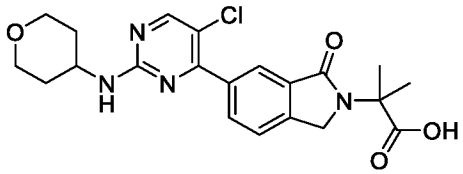
Se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 9. LC-MS: $[M+H]^+$ = 417. Nota: Es posible que el producto se haya epimerizado parcialmente durante la reacción como se muestra con el análisis de HPLC quiral del producto final.

Preparación 100: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo



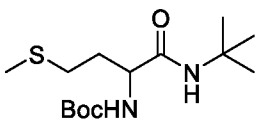
Se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 8. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano a 60°C durante la noche. Se añadió más oxan-4-amina (2 eq.) y DIPEA (2.5 eq.) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. LC-MS: $[M+H]^+$ = 487.

Preparación 101: ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-metilpropanoico



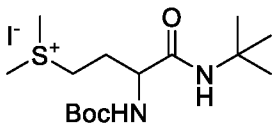
El producto se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar al descrito en la Preparación 9. LC-MS: $[M+H]^+$ = 431.

Preparación 102: (1-(terc-butilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo



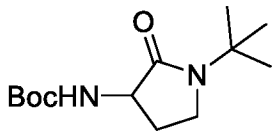
Se añadió *terc*-butilamina (1.11 mL, 10.5 mmol) y diisopropiletilamina (7.92 mL, 45.4 mmol) a una mezcla de rac-(terc-butoxicarbonil)metionina (2.60 g, 10.4 mmol), EDC (2.10 g, 11.0 mmol) y HOBT (2.08 g, 13.6 mmol) en DCM (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con agua (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (200 mL), ácido clorhídrico 1 M (200 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2.79 g, 83%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.31 (1H, s), 6.78 (1H, d), 3.92 (1H, q), 2.45-2.35 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.85-1.67 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s).

Preparación 103: yoduro de (3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(terc-butilamino)-4-oxobutil) dimetilsulfonio



Se añadió yodometano (1.03 mL, 16.4 mmol) a una solución de (1-(terc-butilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (1.00 g, 3.28 mmol) en DCM (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 4 horas, antes de diluir con DCM (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con dietil éter (2x20 mL) para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 2.24 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.48 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.04-3.95 (1H, m), 3.24 (2H, t), 2.92-2.85 (6H, m), 2.07-1.87 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.27 (9H, s).

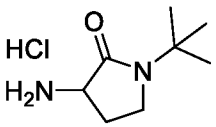
Preparación 104: (1-(terc-butil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 113 mg, 2.82 mmol) a una solución de yodu-

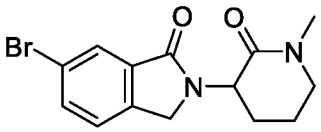
ro de (3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(terc-butilamino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio (1.05 g, 2.35 mmol) en DMF (15 mL) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se paró con agua (2 mL) y después se diluyó con una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (2x50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (633 mg, 2.10 mmol, 89% de rendimiento, 85% de pureza) como un aceite amarillo que se solidificó al dejarse en reposo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.01 (1H, d), 4.05-3.96 (2H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 3.24 (1H, td), 2.18-2.08 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31 (9H, s).

Preparación 105: clorhidrato 3-amino-1-(terc-butil)pirrolidin-2-ona



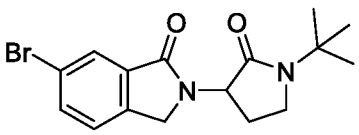
Se añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2.6 mL, 10.5 mmol) a una solución de (1-(terc-butil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (633 mg, 2.1 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 94%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.44 (3H, br. s), 3.91-3.82 (1H, m), 3.60-3.41 (2H, m), 3.37 (1H, td), 2.34-2.24 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.35 (9H, s).

Preparación 106: 6-bromo-2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



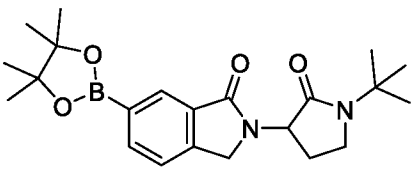
Una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 1.62 mmol), 3-amino-1-metilpiperidin-2-ona (208 mg, 1.62 mmol), trietilamina (0.27 mL, 2.0 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1M (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (208 mg, 39%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 323.

Preparación 107: 6-bromo-2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según la Preparación 106 a partir del clorhidrato de 3-amino-1-(terc-butil)pirrolidin-2-ona (473 mg, 2.46 mmol) y trietilamina (0.75 mL, 5.4 mmol). El compuesto del título (533 mg, 60%) se obtuvo como un sólido tostado. LC-MS: $[M+H]^+$ = 351.

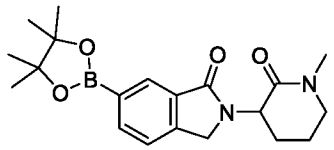
Preparación 108: 2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla de 6-bromo-2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (533 mg, 1.52 mmol), bis(pinacolato)diboro (462 mg, 1.82 mmol) y acetato de potasio (298 mg, 3.03 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min antes de añadir $PdCl_2$(dppf) (33 mg, 0.046 mmol). La desgasificación se continuó durante 10 minutos más antes de calentar la reacción a 90°C durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con

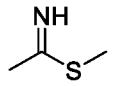
acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (308 mg, 50%) como un sólido tostado. LC-MS: $[M+H]^+$ = 399.

Preparación 109: 2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla de 6-bromo-2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (208 mg, 0.64 mmol), bis(pinacolato)diboro (196 mg, 0.77 mmol) y acetato de potasio (126 mg, 1.29 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min antes de añadir $PdCl_2$(dppf) (14 mg, 0.019 mmol). La desgasificación se continuó durante 10 minutos más antes de calentar la reacción a 90°C durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (288 mg, 81%, 67% de pureza) como un aceite marrón. LC-MS: $[M+H]^+$ = 371.

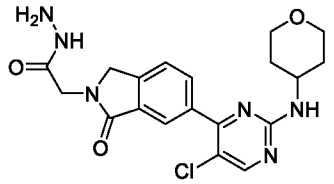
Preparación 110: yodohidrato de etanimidotioato de metilo



.HI

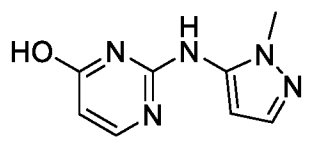
Se añadió yodometano (0.83 mL, 13.3 mmol) a una solución agitada de tioacetamida (1.00 g, 13.0 mmol) en acetona (45 mL). La solución se calentó a 60°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, empezó a precipitar un sólido de la solución. El volumen de la reacción se redujo a un tercio de su volumen inicial y el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona, para proporcionar el compuesto del título (790 mg, 27%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11.6 (2H, br. s), 2.67 (3H, s), 2.58 (3H, s).

Preparación 111: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetohidrazida



Se añadió CDI (44 mg, 0.27 mmol) a una suspensión de ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (100 mg, 0.246 mmol) en DCM (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, antes de añadir hidracina 1M en THF (0.37 mL, 0.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió NaHCOs saturado acuoso (15 mL) y el producto bruto se extrajo con DCM (2x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho separador de fases después se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 64%) como un sólido incoloro. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 417.

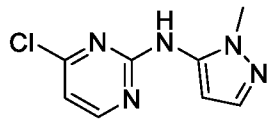
Preparación 112: 2-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-ol



Una mezcla agitada de 2-(metilsulfanil)pirimidin-4-ol (522 mg, 3.67 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina (428 mg, 4.41 mmol) y ácido piválico (3.9 mL) se calentó a 130°C (térmicamente) en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente y a aproximadamente 70°C, se añadió nafta (~4 mL). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después de que el precipitado se filtrara y se lavara con más

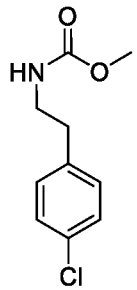
nafta para proporcionar 2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-ol bruto (650 mg, 93%, 7 % puro) como un sólido incoloro que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+$ = 192.

Preparación 113: 4-cloro-N-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina



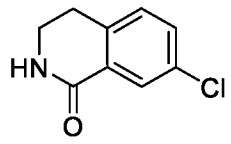
Una mezcla agitada de 2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-ol (320 mg, 2.25 mmol, 70% puro) y $POCl_3$ (2.5 mL, 27.01 mmol) se calentó a 70°C durante 1 hora, en nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de $POCl_3$ se eliminó mediante concentración al vacío. El residuo se diluyó con partes iguales de CH_2Cl_2 y NaHCOs (sat., ac.) y se agitó hasta que cesó la evolución del gas. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título usado como un producto bruto (254 mg, 54%, 70% puro). MS: $[M+H]^+$ = 210.

Preparación 114: N-[2-(4-clorofenil)etil]carbamato de metilo



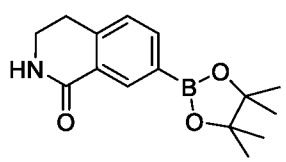
Una solución agitada de 2-(4-clorofenil)etan-1-amina (11.30 g, 71.16 mmol) y DIPEA (13.64 mL, 78.27 mmol) en THF anhidro (158 mL) a 4°C bajo nitrógeno se trató lentamente con cloroformiato de metilo (6.4 mL, 78.27 mmol). La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después de un total de 2 horas, la reacción se paró con NH_4Cl (ac., sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-[2-(4-clorofenil)etil]carbamato de metilo (15.4 g, 101 %) como un sólido amarillo que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+$ = 214.

Preparación 115: 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona



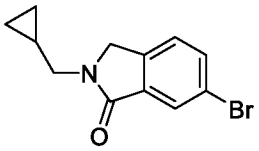
La siguiente reacción se hizo por duplicado. N-[2-(4-clorofenil)etil]carbamato de metilo (7.5 g, 35.10 mmol) en un baño de hielo, se trató lentamente con ácido trifluorometanosulfónico (120 mL) con agitación en nitrógeno. Después de 15 minutos, se eliminó el baño de hielo y después de otros 30 minutos, la reacción se calentó a 70°C (térmicamente) durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, ambas reacciones se combinaron, vertiéndolas en hielo, y cuando estuvieron fundidas, la mezcla se diluyó aún más con agua. La mezcla se extrajo con IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en $MgSO_4$. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter y el precipitado se filtró para proporcionar 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (8.5 g, 67 %) como un sólido incoloro. MS: $[M+H]^+$ = 182. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2 g adicionales de producto bruto.

Preparación 116: 7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ona



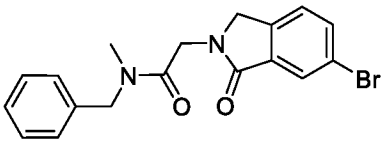
Una mezcla agitada de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (500 mg, 2.75 mmol), bis(pinacolato)diboro (839 mg, 3.30 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (135 mg, 0.28 mmol) y AcOK (811 mg, 8.26 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (18 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (63 mg, 0.07 mmol) y la desgasificación continuó durante otros 10 minutos. La mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante un total de 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona bruta (0.8 g, 107 %) que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+$ = 274.

Preparación 117: 6-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



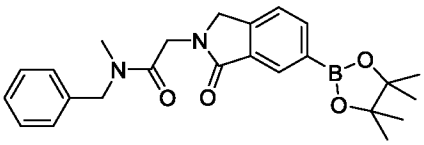
Una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (350 mg, 1.65 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (0.198 µL, 1.98 mmol) en DMF (6 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. Después se añadió NaH (99 mg, 2.48 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 1 h y después se paró con NH_4Cl (sat., ac.). La mezcla se extrajo con IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (~30% puro) que se usó en bruto. MS: $[M+H]^+$ = 266/268.

Preparación 118: N-bencil-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



Se preparó usando un procedimiento similar a la Preparación 117 anterior, usando N-bencil-2-cloro-N-metilacetamida. MS: $[M+H]^+$ = 373/375.

Preparación 119: N-bencil-N-metil-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetamida



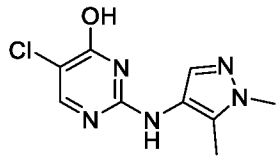
Se preparó a partir de N-bencil-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida usando un procedimiento similar a la Preparación 116. MS: $[M+H]^+$ = 337.

Preparación 120: 2,5-Dicloropirimidin-4-ol



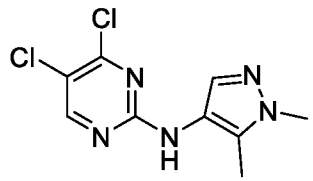
Una solución agitada de 2,4,5-tricloropirimidina (1.1 mL, 9.72 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con agua (2 mL) y después NaOH (11.7 mL, 1M). La reacción se calentó a 50°C en un recipiente de reacción durante 24 horas, después de lo cual, se dejó enfriar y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica (que contenía material de partida) se eliminó. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~6 con ácido cítrico (5%, ac.) y el producto se volvió a extraer con IPA:$CHCl_3$ (1:3 x3). Estas fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 26%) que se usó en bruto. MS: $[M+H]^+$ = 165.

Preparación 121: 5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-ol



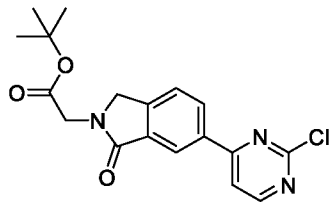
Una solución agitada de 2,5-dicloropirimidin-4-ol (410 mg, 2.46 mmol), 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (602 mg, 5.41 mmol) y el monohidrato del ácido p-toluensulfónico (702 mg, 3.69 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó en un recipiente de reacción a 105°C durante 24 horas. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 días, se diluyó con agua, y el producto se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3:1, x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-ol bruto (280 mg, 48%, 80% puro) como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 240$.

Preparación 122: 4,5-Dicloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



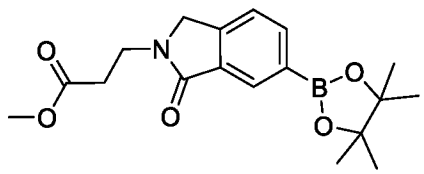
A 5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-ol (280 mg, 1.17 mmol) se añadió $POCl_3$ (0.7 mL, 7.01 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió NaHCOs (sat. ac.) cuidadosamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 70%) como un sólido amarillo que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+ = 258$.

Preparación 123: 2-(6-{2-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



Se preparó a partir de 2,4-dicloropirimidina usando un procedimiento similar a la Preparación 3.

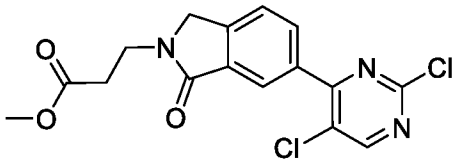
Preparación 124: 3-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (550 mg, 2.59 mmol), 18-corona-6 (69 mg, 0.26 mmol) y 3-bromopropionato de metilo (350 µL, 3.11 mmol) en DMF (9 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2.113 g, 6.48 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 70°C (térmicamente) lentamente y se mantuvo a esta temperatura durante 18 h. Después de enfriar, la reacción se paró con NH_4Cl (sat., ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoato de metilo como un aceite amarillo. La LC-MS fue coherente con una mezcla compleja que se tomó tal cual. Al residuo se añadió bis(pinacolato)diboro (0.746 g, 2.91 mmol), AcOK (0.491 mg, 5.00 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (8 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió el complejo de diclorometano-dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (61 mg, 0.08 mmol) y la reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y

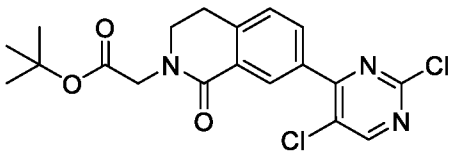
después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 168%) que se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ = 346.

Preparación 125: 3-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de metilo



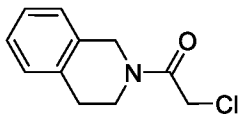
Una mezcla de 3-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de metilo (1.5 g, 2.17 mmol, ~50% puro), 2,4,5-tricloropirimidina (370 µL, 3.26 mmol), K_2CO_3 (600 mg, 4.35 mmol) y 1,4-dioxano : agua (3 : 1, 11 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C bajo nitrógeno por un total de 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó con biotage (EtOAc 0-100/nafta, y después MeOH al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (620 mg, 78 %) como un aceite rojo. MS: $[M-H]^+$ = 364.

Preparación 126: 2-(7-{2,5-dicloropirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo



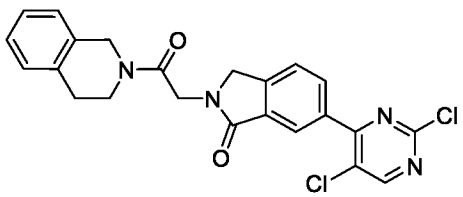
Se preparó a partir de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ona (Preparación 116) usando procedimientos similares a la Preparación 3 y la Preparación 1, respectivamente. LC-MS: $[M+H]^+$ = 408.

Preparación 127: 2-cloro-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etan-1-ona



Una solución agitada de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.6 g, 19.48 mmol) y DIPEA (3.7 mmol, 21.25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (89 mL) bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió cloruro de cloroacetilo (1.4 mL, 17.71 mmol) muy lentamente, después de lo cual, la reacción se agitó durante 30 minutos, todavía en el baño de agua fría. La reacción se paró con NH_4Cl (sat., ac.) y el producto se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.6 g, 124 %) que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+$ = 210.

Preparación 128: 6-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1 -ona

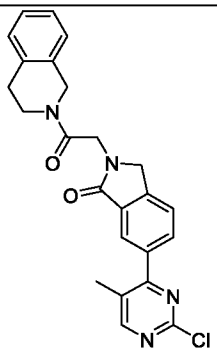
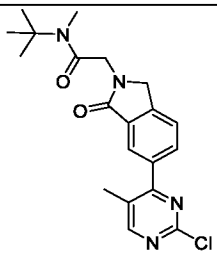
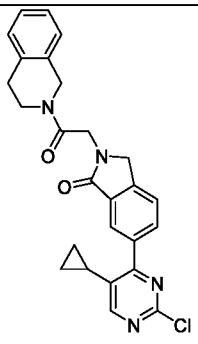


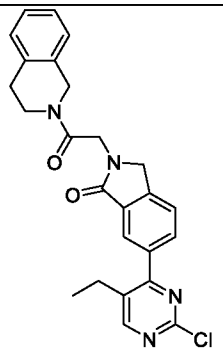
Una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (3.4 g, 14.16 mmol) y 2-cloro-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etan-1-ona (3.6 g, 17.00 mmol) en DMF (47 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno antes de añadir NaH (0.70 g, 17.00 mmol) en porciones. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora y después se paró con NH_4Cl (sat., ac.). El pH se ajustó a un pH 7 con ácido cítrico (5%, ac.) y el producto se extrajo con IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-bromo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona como un sólido marrón que se usó en bruto. MS: $[M+H]^+$ = 385. Al residuo se añadió bis(pinacolato)diboro (4.236 g, 16.51 mmol), AcOK (2.787 mg, 28.40 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (71 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió del complejo de diclorometano-dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (348 mg, 0.43 mmol) y la reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 1.5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (90% puro con LC-MS UV) que se usó tal cual. MS: $[M+H]^+$ = 433. Una mezcla de este material, 2,4,5-tricloropirimidina (2.442 ml mg, 21.30 mmol), K_2CO_3 (3.925 mg, 28.40 mmol) y 1,4-dioxano/agua(3 : 1, 57 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (810 mg, 0.70 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C bajo nitrógeno por un total de 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con biotage (nafta al 0-100%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (4.81 g, 75% en 3 pasos) como un sólido incoloro. MS: $[M+H]^+$ = 453.

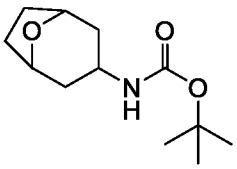
Preparaciones 129-132

Se prepararon usando un procedimiento similar a la Preparación 128 a partir de las 2,4-dicloropirimidinas 5 sustituidas correspondientes:

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
129		6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	433
130		N-terc-butil-2-[6-(2-cloro-5-metil pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-metilacetamida	387
131		6-(2-cloro-5-ciclopropilpirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	459

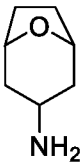
132		6-(2-cloro-5-etilpirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	447

Preparación 133: N-{8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il}carbamato de terc-butilo



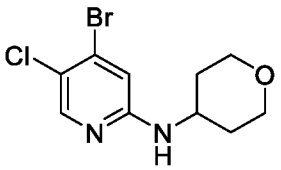
Una mezcla agitada de ácido 8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico (250 mg, 1.60 mmol) en alcohol terc-butílico (2 mL) se trató con DIPEA (341 µL, 1.96) y después con difenilfosforil azida (392 µL, 1.77 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se absorbió en EtOAc y la solución resultante se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con biotage (EtOAc al 0-100%/nafta) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 55%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 4.39 (2H, s), 3.89-3.74 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s).

Preparación 134: clorhidrato de 8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-amina



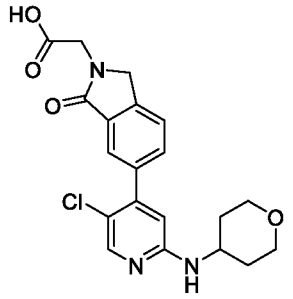
Una solución de N-{8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il}carbamato de terc-butilo (190 mg, 0.84 mmol) en EtOAc saturado como HCl (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó al vacío. El residuo se trató con MeOH y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 114%, contiene 20% de material de partida) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 4.52-4.46 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.85-1.79 (2H, m), 1.76-1.67 (2H, m).

Preparación 135: 4-bromo-5-cloro-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina



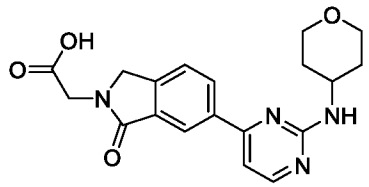
Una mezcla agitada de 2-amino-4-bromo-5-cloropiridina (500 mg, 2.34 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (654 µL, 7.01 mmol) en 1,2-dicloroetane (6 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.277 g, 5.84 mmol). Después de 5 días la mezcla se trató con NaOH (1 M, 5 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con biotage (EtOAc al 0-50%) para proporcionar 4-bromo-5-cloro-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina (530 mg, 78%) como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+$ = 291/293/295.

Preparación 136: ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético



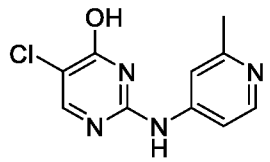
Una solución agitada de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (Ejemplo 185, 165 mg, 0.36 mmol) en THF/MeOH/agua (5 : 1 : 1, 4 mL) se trató con NaOH (0.5 mL, 1M). Después de 18 horas, se añadió agua y el pH se ajustó a pH 4-5 con ácido cítrico (5%, ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 91%) como un sólido incoloro. MS: $[M+H]^+$ = 402.

Preparación 137: ácido 2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético



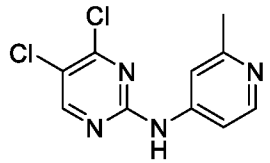
Preparado a partir del Ejemplo 133 usando un procedimiento similar al Ejemplo 1. MS: $[M+H]^+$ = 369.

Preparación 138: 5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-ol



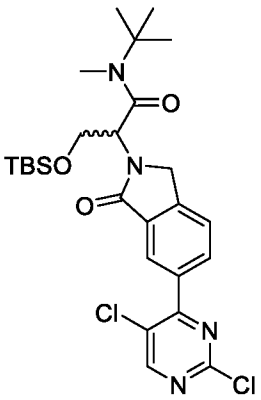
Una solución de 4-amino-2-metilpiridina (594 mg, 5.5 mmol), 2,5-dicloropirimidin-4-ol (413 mg, 2.5 mmol) y ácido tósico (713 mg, 3.8 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó a 100ºC durante 60 h. La solución se vertió en agua (15 mL), se basificó a -pH 8 con NaHCOs saturado acuoso y se extrajo con una mezcla de 1:3 v/v de IPA y $CHCl_3$ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ = 237.

Preparación 139: 4,5-dicloro-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-2-amina



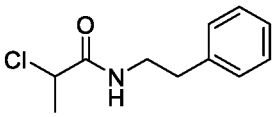
Una solución de 5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-ol (2.5 mmol, supuesto) en oxicloruro de fósforo (1.5 mL, 15 mmol) se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriado, la solución se vertió en NaHCOs (10 mL) saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ = 255.

Preparación 140: N-terc-butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-metilpropanamida



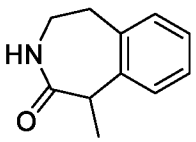
El producto se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar como se describe en el Ejemplo 2. En este caso, se añadieron 0.4 eq. adicionales de reactivos (N,2-dimetilpropan-2-amina, DIPEA, HATU) después de 40 minutos y la mezcla se agitó durante 45 minutos más. LC-MS: $[M+H]^+$ = 551. Nota: Es posible que el producto se haya epimerizado parcialmente durante la reacción como se muestra con el análisis de HPLC quiral del producto final.

Preparación 141: 2-cloro-N-fenetilpropanamida



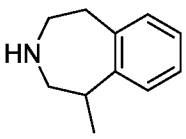
Se añadió DIPEA (1.9 mL, 10.88 mmol) y después cloruro de 2-cloropropanoilo (0.950 mL, 9.79 mmol) a una solución agitada de 2-feniletanamina (1.1 mL, 8.73 mmol) en DCM (50 mL, 777 mmol) a temperatura ambiente y la solución amarilla pálida resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NH_4Cl (50 mL), agua (50 mL), NaHCOs acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La fracción orgánica se filtró a través de un cartucho separador de fases y después se concentró a presión reducida y se secó en el horno a vacío durante la noche para proporcionar un sólido marrón claro. Este material se cargó seco en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0 - 100% en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1.82 g, 96%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 212.

Preparación 142: 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona



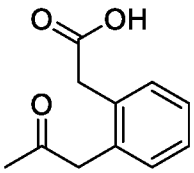
Una mezcla de 2-cloro-N-fenetilpropanamida (1.82 g, 8.43 mmol) y cloruro de aluminio (5 g, 37.5 mmol) se calentó a 150°C. El aceite oscuro resultante, que se empezó a formar a 90°C se calentó a 150°C bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se paró cuidadosamente con la adición secuencial de MeOH (10 mL), HCl acuoso al 10 % (10 mL) y después EtOAc (20 mL). La mezcla se dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un sólido naranja (1.3 g). El producto bruto se cargó seco en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, (MeOH al 10% en DCM) al 0 - 100% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.639 g, 39%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.37 (t (br), 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 4.28 (q, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.35 (d, 3H).

Preparación 143: 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



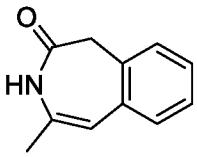
Se suspendió 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona (0.102 g, 0.524 mmol) en THF (5.0 mL, 61.0 mmol) en un matraz de fondo redondo secado en horno y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió el complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M en THF) (1.60 mL, 1.600 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos, después se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió más borano-tetrahidrofurano (solución 1 M en THF) (1.60 mL, 1.60 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se enfrió con un baño de hielo. La reacción se paró mediante la adición gota a gota de MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se evaporó de forma conjunta con MeOH (3 x 10 mL) para proporcionar el producto bruto como una película amarillo pálido. El producto bruto se disolvió en MeOH (más algunas gotas de AcOH), se absorbió en SCX, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 al 1% en MeOH. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0.056 g, 0.278 mmol, 53.0%, 80% de pureza). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.09-7.11 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 3.32 (s (br, superpuesto con HDO), 1H), 2.96-3.04 (ddt, 1H), 2.71-2.90 (m, 5H), 2.61 (dd, 1H), 1.24 (d, 3H).

Preparación 144: ácido 2-(2-(2-oxopropil)fenil)acético



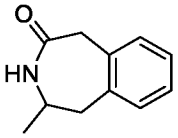
Una solución del ácido 2,2'-(1,2-fenilen)diacético (2 g, 10.09 mmol) en THF (140 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió metillitio1.6M en dietil éter (14 mL, 22.40 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 6 h. Se añadió una cantidad adicional de metil-litio 1.6M en dietil éter (14 mL, 22.40 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C, y se paró con HCl 1M (120 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 120 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (2.13 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 120 g, EtOAc al 0 - 100 % (HCOOH al 0.5%) en isohexano) para proporcionar el ácido 2-(2-(2-oxopropil)fenil)acético (887 mg, 4.38 mmol, 43.4%) como un aceite naranja. LC-MS: $[M+H]^+$ = 193; $[M-H]^-$ = 191.

Preparación 145: 4-metil-2,3-dihidro-1H-3-benzazepin-2-ona



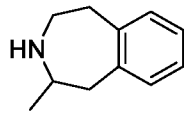
Una mezcla del ácido 2-(2-(2-oxopropil)fenil)acético (400 mg, 1.977 mmol) y acetato de amonio (305 mg, 3.95 mmol) en tolueno (11 mL) se calentó en un microondas (CEM, 120°C, 150W) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se combinó el producto bruto obtenido de un experimento separado llevado a cabo a la misma escala. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0 - 100% en isohexano) para proporcionar 4-metil-1H-benzo[d]azepin-2(3H)-ona (370 mg, 2.136 mmol, 49.3%) como un sólido marrón. LC-MS: $[M+H]^+$ = 174.

Preparación 146: 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona



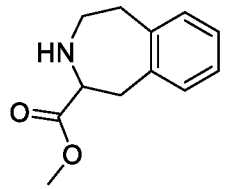
Se disolvió 4-metil-2,3-dihidro-1H-3-benzazepin-2-ona (264 mg, 1.448 mmol) en MeOH (15 mL) y la mezcla de reacción se hidrogenó en el H-Cube (Pd/C al 10%, 30x4 mm, hidrógeno completo, 25°C, 1 mL/min) hasta que se completó la reacción como se controló con el análisis de LC-MS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se combinó con un producto bruto obtenido de un experimento separado llevado a cabo en una escala de 100 mg. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 100% en isohexano) para proporcionar 4-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-2(3H)-ona (186 mg, 1.051 mmol, 51.9%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 176.

Preparación 147: 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



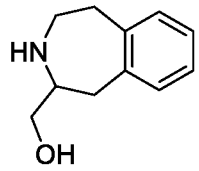
Se añadió borano 1M en THF (2.1 mL, 2.100 mmol) a una solución agitada de 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona (183 mg, 1.034 mmol) en THF (40 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de borano 1M en THF (2.1 mL, 2.100 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un semisólido incoloro (230 mg), que se disolvió en la mínima cantidad de MeOH y se cargó en SCX. La columna se lavó con MeOH (volúmenes de 3 columnas) y el compuesto se eluyó con NH_3 al 1% en MeOH (volúmenes de 3 columnas). La evaporación del disolvente al vacío proporcionó 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un aceite (113 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7.04-7.07 (m, 4H), 3.07 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.58-2.80 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 2H (superpuesto con DMSO)), 1.06 (d, 3H).

Preparación 148: 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-2-carboxilato de metilo



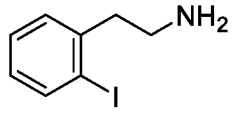
Se añadió cloruro de tionilo (0.160 mL, 2.196 mmol) gota a gota a una solución del clorhidrato del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-2-carboxílico (250 mg, 1.098 mmol) en metanol (10 mL) y la mezcla se calentó a 65°C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se cargó en una columna de SCX (3 g) en metanol (2 mL). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-2-carboxilato de metilo (218 mg, 1.009 mmol, 92%) como un aceite marrón. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.05-7.17 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.18 (s (br), 1H), 3.12 (ddd, 1H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.89 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.61 (ddd, 1H).

Preparación 149: (2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-il)metanol



Se añadió borohidruro de litio (2 M en THF) (1.062 mL, 2.124 mmol) a una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-carboxilato de metilo (218 mg, 1.062 mmol) en THF (2 mL, 24.41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con HCl 1 M (5 mL) y la mezcla bruta se cargó en una columna de SCX (5 g). La columna se lavó con MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en NaOH 2 M (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0.406 mmol, 38.2%) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.04-7.14 (m, 4H), 4.72 (s (br), 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.18 (ddd, 1H), 2.91 (ddd, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 3H - superpuesto con DMSO-d6). LC-MS: $[M+H]^+$ =178.

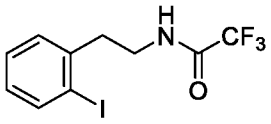
Preparación 150: 2-(2-yodofenil)etanamina



Se añadió una solución del complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF) (24.69 ml, 24.69 mmol) a una

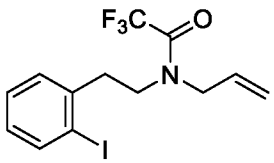
solución agitada de 2-(2-yodofenil)acetonitrilo (1.702 ml, 8.23 mmol) en THF (23.6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió después a 0°C, y se añadió HCl 6M (4 mL). La mezcla se basificó después con NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2 g, 7.69 mmol, 93%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS: $[M+H]^+$ = 248.

Preparación 151: 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenetil)acetamida



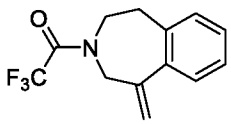
Se añadió anhídrido trifluoroacético (2.325 ml, 16.46 mmol) en DCM (5ml) gota a gota a una solución helada de 2-(2-yodofenil)etanamina (2.033 g, 8.23 mmol) y trietilamina (3.44 ml, 24.69 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL), se lavó secuencialmente con HCl acuoso al 10% (100 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40g, EtOAc al 0 - 20% en isohexano) proporcionó el compuesto del título (2.5 g, 6.92 mmol, 84%) como un aceite amarillo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 344.

Preparación 152: 2,2,2-trifluoro-N-[2-(2-yodofenil)etil]-N-(prop-2-en-1-il)acetamida



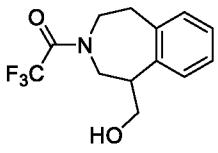
Se añadió 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodofenetil)acetamida (2.45 g, 7.14 mmol) a una suspensión agitada de KOH (1.202 g, 21.42 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0.242 g, 0.714 mmol) en tolueno (73.8 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se trató con bromuro de alilo (0.618 ml, 7.14 mmol) seguido inmediatamente por $Pd(PPh_3)_4$ (0.660 g, 0.571 mmol) y la suspensión amarilla se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con agua (5 mL) con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 80 g, EtOAc al 0 - 10% en Hexano) para proporcionar el compuesto del título (1.9 g, 4.71 mmol, 66.0%) como un aceite amarillo. LC-MS: [M+H]+ = 384.

Preparación 153: 2,2,2-trifluoro-1-(1-metilideno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etan-1-ona



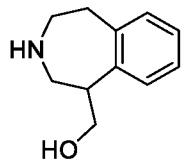
Una suspensión agitada de 2,2,2-trifluoro-N-[2-(2-yodofenil)etil]-N-(prop-2-en-1-il)acetamida (1.9 g, 4.96 mmol), acetato de paladio (II) (0.111 g, 0.496 mmol), trifenilfosfina (0.260 g, 0.992 mmol), acetato de potasio (1.460 g, 14.88 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1.758 g, 5.45 mmol) en DMF (96 ml, 1240 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con agua (75 ml) y Et_2O (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se vaporaron para proporcionar un aceite marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 80 g, EtOAc al 0 - 10% en Hexano) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 3.30 mmol, 66.5%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M+H]+ = 256.

Preparación 154: 2,2,2-trifluoro-1-[1-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]etan-1-ona



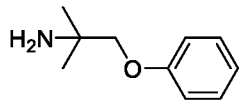
Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metiliden-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etan-1-ona (260 mg, 1.019 mmol) en THF (3 mL, 36.6 mmol) se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF) (1.121 mL, 1.121 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió secuencialmente agua (1.5 mL), NaHCOs saturado acuoso (1.5 mL), y H_2O_2 al 30% (0.6 mL) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó después con salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un aceite marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, 0 - 40% de EtOAc en Hexano) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0.243 mmol, 23 9%) como un aceite incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 274.

Preparación 155: (2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1-il)metanol



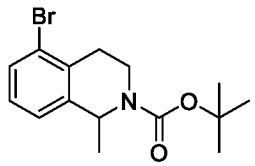
Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[1-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]etan-1-ona (65 mg, 0.238 mmol) en MeOH (1 ml, 24.72 mmol) se trató con NaOH 2N (0.238 ml, 0.476 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido acético (0.041 ml, 0.714 mmol) y la mezcla se diluyó con MeOH (4 ml), después se cargó en una columna de SCX (2 g). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (35 mg, 0.188 mmol, 79%) como un aceite incoloro espeso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 178.

Preparación 156: 2-metil-1-fenoxipropan-2-amina



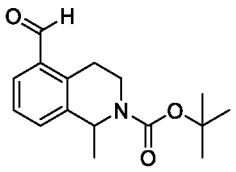
Se añadió bromuro de metil magnesio (3M en Et_2O) (1314 µl, 3.94 mmol) a una solución de 2-fenoxiacetonitrilo (138 µl, 1.127 mmol) en THF (5 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h y se añadió isopropóxido de titanio (IV) (330 µl, 1.127 mmol) gota a gota. Después de calentar durante la noche bajo nitrógeno a 50°C, se añadió salmuera (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 69%) como un aceite marrón. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.31 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.25 (s, 6H) (no se observaron 2 protones intercambiables).

Preparación 157: 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo



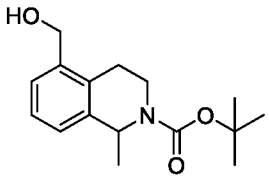
Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1.324 g, 6.07 mmol) en THF (5 mL) a una solución de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.143 g, 5.05 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se absorbió en sílice y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0 - 10% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1.549 g, 93%) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo a un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42 (dd, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 5.19 (m (br), 1H), 4.18 (m (br), 1H), 3.15 (m (br), 1H), 2.70-2.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, 3H). LC-MS: $[M-tBu+H]^+$ = 270.

Preparación 158: 5-formil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo



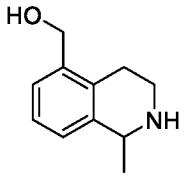
Se añadió terc-butil litio (1.7 M en pentano) (6.03 ml, 10.25 mmol) gota a gota por más de 10 minutos a una solución agitada de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (1.535 g, 4.66 mmol) en THF (26 mL) a -78°C bajo nitrógeno y la solución roja/naranja oscuro resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió morfolin-4-carbaldehído (0.700 ml, 6.99 mmol) gota a gota y la solución resultante amarillo pálido se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La reacción se paró cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo pálido (1.377 g) (1399-40-4a). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 50% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (793 mg, 2.71 mmol, 58.1%) como un aceite amarillo pálido. LC-MS: $[M+Na]^+ = 298$.

Preparación 159: 5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo



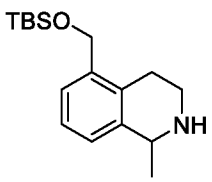
Se añadió borohidruro de sodio (120 mg, 3.18 mmol) a una solución agitada y enfriada con hielo de 5-formil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (777 mg, 2.65 mmol) en 1:1 THF/MeOH (19 mL) bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió con hielo, se paró con NH_4Cl acuoso saturado (75 mL) y se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (756 mg, 2.59 mmol, 98%) como una goma incolora. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.18-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 5.06-5.32 (m (br), 1H), 4.70 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.98-4.31 (m, (br), 1H), 3.07-3.33 (m (br), 1H), 2.77-2.91 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (d, 3H). (No se observó 1 protón intercambiable.)

Preparación 160: (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



Se añadió HCl (4M en dioxano) (12.6 mL, 50.4 mmol) gota a gota a 0°C a 5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2.52 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH (15 ml). La columna se lavó con MeOH (2 x 15 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó el compuesto del título (366 mg, 81%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+ = 178$.

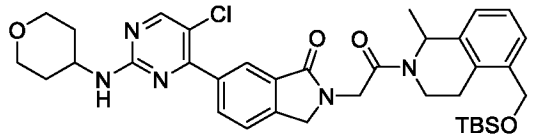
Preparación 161: 5-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



A una solución agitada de (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (366 mg, 2.065 mmol) en DMF (6.4 mL) bajo nitrógeno a 0°C se añadió imidazol (422 mg, 6.19 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (467 mg,

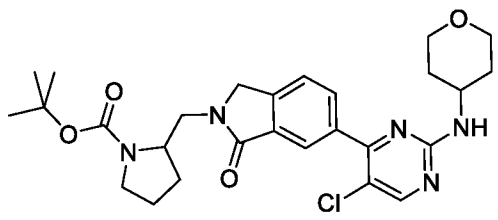
3.10 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se paró con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla 3:2 del compuesto del título y 5-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbaldehído como un aceite incoloro (659 mg). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: $[M+H]^+$ = 292.

Preparación 162: 2-[2-(5-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



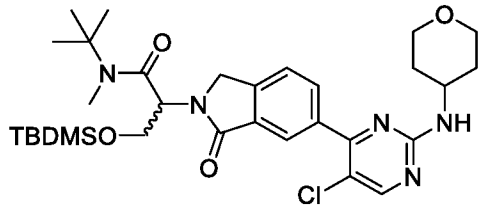
Se añadió HATU (644 mg, 1.694 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (650 mg, 1.614 mmol), 5-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (659 mg, 1.356 mmol) y trietilamina (337 µl, 2.420 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con HCl 1M (30 ml), NaHCOs saturado acuoso (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 - 6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 0.490 mmol, 30.4%) como un sólido incoloro. LC-MS: $[M+H]^+$ = 676.

Preparación 163: 2-[(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



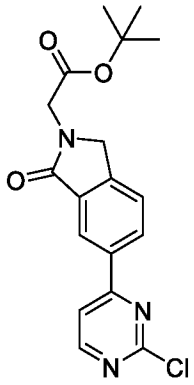
Se preparó a partir de 2-{[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 55) usando un procedimiento similar al descrito para la Preparación 4.

Preparación 164: (2S)-N-terc-butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin -4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilpropanamida



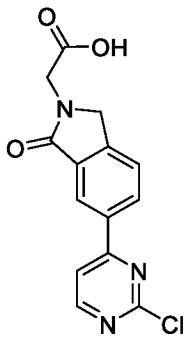
Se preparó a partir de N-terc-butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-metilpropanamida (Preparación 140) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 4.

Preparación 165: 2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



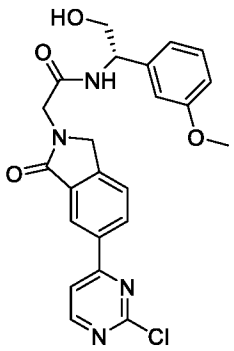
Se preparó de manera análoga a la preparación 3 usando 2,4-dicloropirimidina. MS: $[M\text{-}tBu+H]^+$ = 304.

Preparación 166: ácido 2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acético



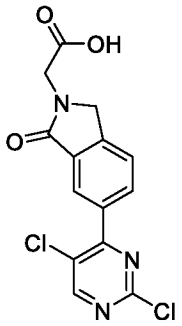
La Preparación 165 se trató con TFA como se describe en la Preparación 9. MS: $[M+H]^+$ = 304.

Preparación 167: 2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se preparó a partir de la Preparación 166 usando un método análogo al Ejemplo 2. MS: $[M+H]^+$ = 453.

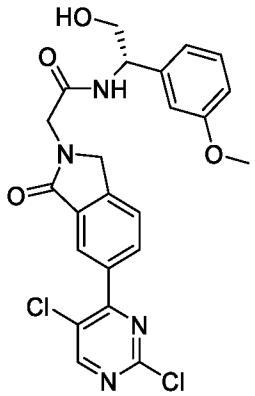
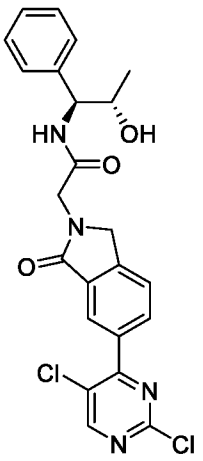
Preparación 168: ácido 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acético

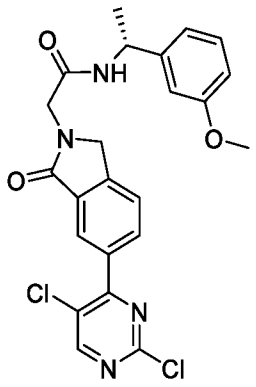


La Preparación 3 se trató con TFA como se describe en la Preparación 9. MS: $[M+H]^+$ = 338.

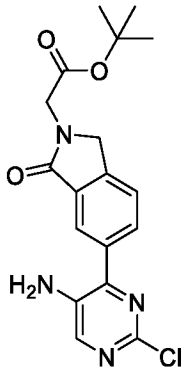
Preparaciones 169-171

Las siguientes se prepararon a partir de la preparación 168 y la amina correspondiente usando un método análogo al Ejemplo 2.

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
169		2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	487
170		2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenil pro-pil]acetamida	471

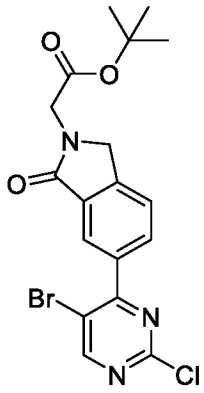
171		2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	471

Preparación 172: 2-[6-(5-amino-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



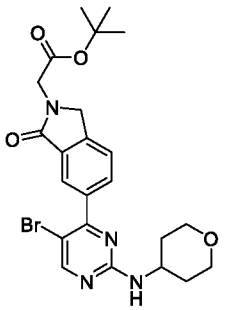
2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (Preparación 2) se acopló con 5-amino-2,4-dicloropirimidina (1.97 g, 12 mmol) de manera análoga a la preparación 3 para proporcionar el compuesto del título (2 g, 5.3 mmol). MS: $[M+H]^+$ = 375.

Preparación 173: 2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo



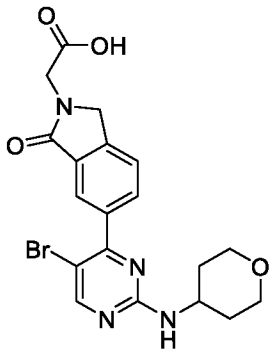
Una solución de 2-[6-(5-amino-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (374 mg, 1 mmol) en MeCN (5 mL) se enfrió a 0ºC. Se añadió nitrito de terc-butilo (0.23 mL, 2 mmol) seguido de bromuro de cobre (I) (144 mg, 1 mmol). La reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente, después se añadió agua (10 mL). Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 25 g, EtOAc al 20 - 100% en nafta) para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 40%). MS: $[M+H-{}^tBu]^+$ = 384.

Preparación 174: 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



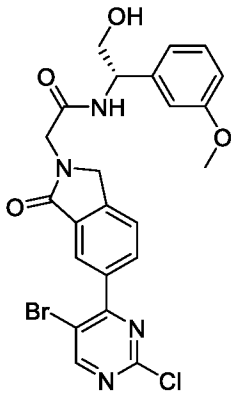
2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (175 mg, 0.4 mmol) se trató con oxan-4-amina de manera análoga a la preparación 4 para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 50%). MS: $[M+H]^+$ = 503.

Preparación 175: ácido 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético



2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (100 mg, 0.2 mmol) se trató con TFA como se describe en la preparación 9 para proporcionar el compuesto del título (90 mg, cuant.). MS: $[M+H]^+$ = 447.

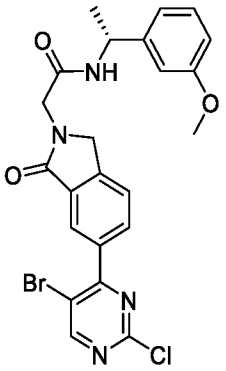
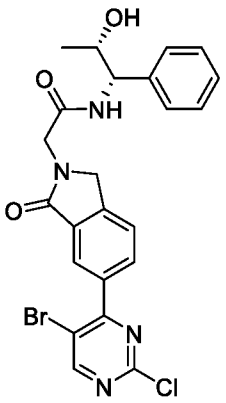
Preparación 176: 2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



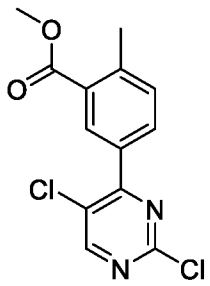
Se preparó a partir de (2S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etan-1-ol y el ácido 2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il] acético de manera análoga al Ejemplo 2. MS: $[M+H]^+$ = 384.

Preparaciones 177 y 178.

Se prepararon de manera similar a la preparación 176 usando la amina correspondiente.

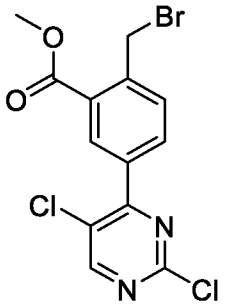
Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
177		2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	515
178		2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil] acetamida	515

Preparación 179: 5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-metilbenzoato de metilo



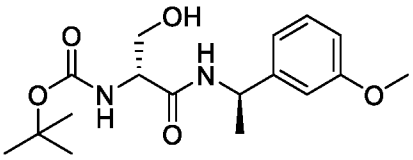
Se preparó a partir de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo de manera análoga a la preparación 7. MS: $[M+H]^+$ = 297.

Preparación 180: 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo



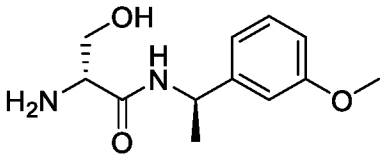
Se añadió NBS (156 mg, 0.88 mmol) y AIBN (3 mg, 1% en peso de reactivo) a una solución de 5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (260 mg, 0.88 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). La solución se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se paró por la adición de agua (5 mL) y se dejó enfriar. Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo más con DCM (2 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó sin purificación adicional, aunque estaba contaminado con material de partida (10%) y 2-(dibromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (7%). MS: $[M+H]^+$ = 375.

Preparación 181: N-[(1R)-2-hidroxi-1-{[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]carbamoil}etil]carbamato de terc-butilo



Una solución de N-Boc-D-serina (103 mg, 0.5 mmol), (1R)-1-(3-metoxifenil)etan-1-amina (0.1 mL, 0.5 mmol), HATU (210 mg, 0.55 mmol) y trietilamina (0.3 mL, 1.5 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y las fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo más con DCM (2 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 25 g, EtOAc al 0 - 100% en nafta) para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 97%). MS: $[M+H]^+$ = 339.

Preparación 182: (2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

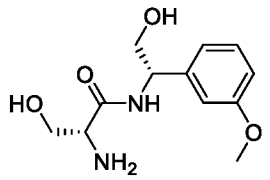
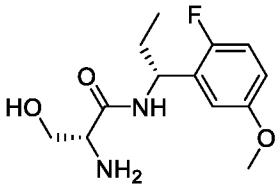
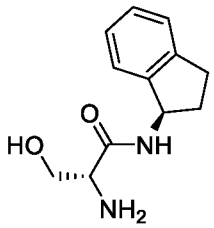
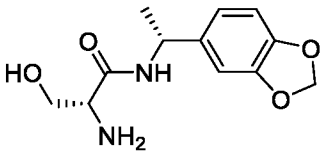
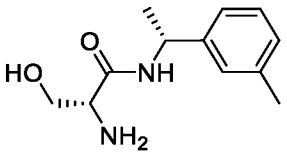
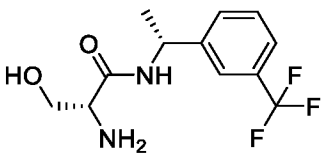
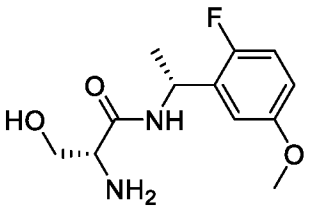


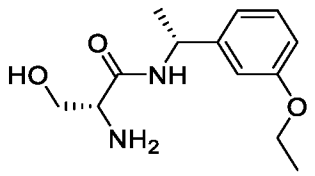
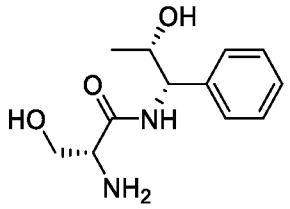
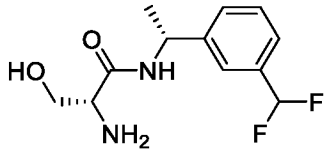
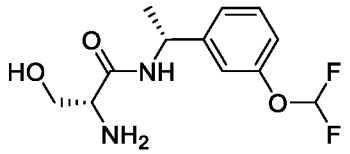
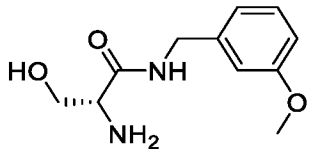
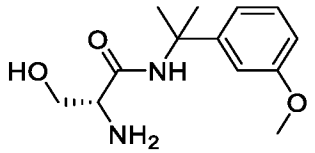
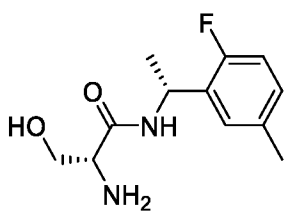
Se añadió TFA (0.5 mL) a una solución de N-[(1R)-2-hidroxi-1-{[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]carbamoil}etil]carbamato de terc-butilo (164 mg, 0.49 mmol) en DCM (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. Se añadió tolueno (5 mL) al residuo y esto se concentró nuevamente. Este procedimiento se repitió. Se utilizó el compuesto sin purificación. MS: $[M+H]^+$ = 239.

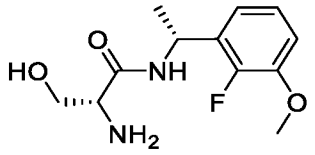
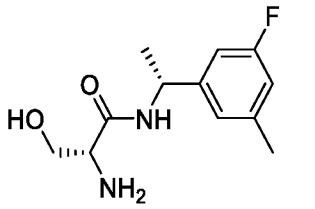
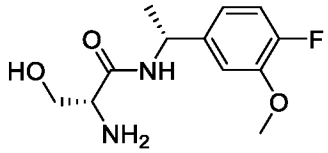
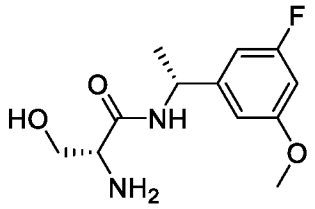
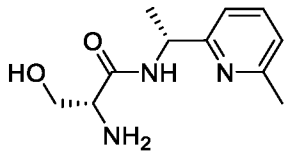
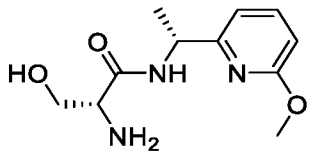
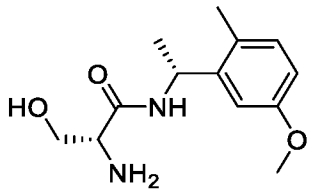
Preparaciones 183-206

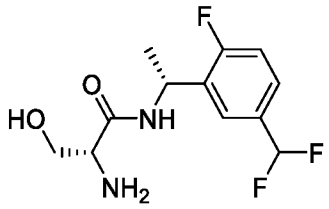
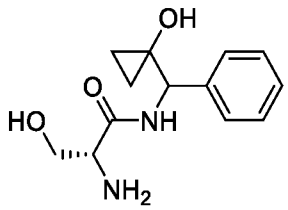
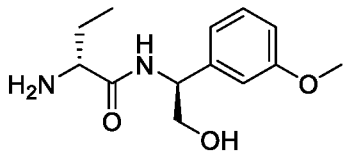
Las siguientes se prepararon de manera análoga a la secuencia de preparaciones 181 y 182.

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$

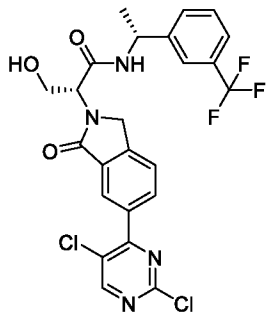
183		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] propanamida	255
184		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)propil]-3-hidroxi propanamida	271
185		(2R)-2-amino-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-hidroxi propanamida	221
186		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-3-hidroxi propanamida	253
187		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propanamida	233
188		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] propanamida	277
189		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida	257

190		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-3-hidroxi propanamida	253
191		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenil propil]propanamida	239
192		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[3-(difluorometil)fenil]etil]-3-hidroxipropanamida	259
193		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etil]-3-hidroxipropanamida	275
194		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(3-metoxifenil)metil]propanamida	225
195		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxifenil) propan-2-il]propanamida	253
196		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)etil] -3-hidroxipropanamida	241

197		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-fluoro-3-metoxifenil) etil]-3-hidroxipropanamida	257
198		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metilfenil) etil]-3-hidroxipropanamida	241
199		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil) etil]-3-hidroxipropanamida	257
200		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil) etil]-3-hidroxipropanamida	257
201		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida	224
202		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida	240
203		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)etil]propanamida	253

204		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]etil]-3-hidroxipropanamida	277
205		(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1-hidroxi ciclopro-pil)(fenil)metil]propanamida	251
206		(2R)-2-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida	253

Preparación 207: (2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida

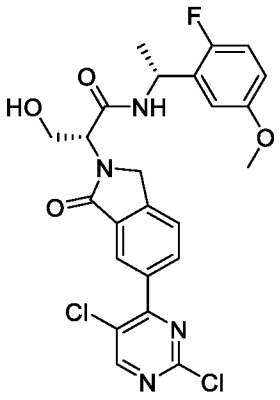
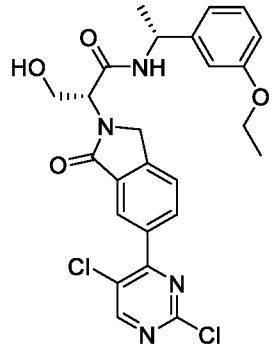
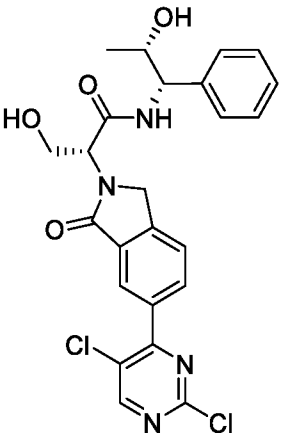
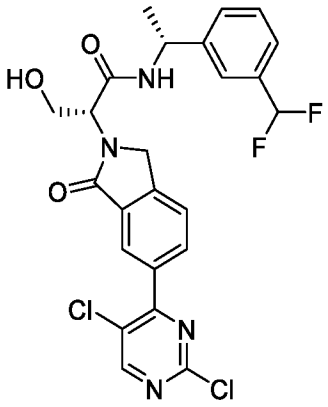


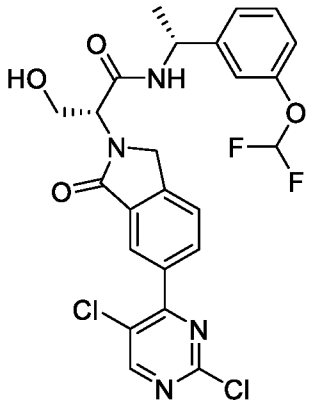
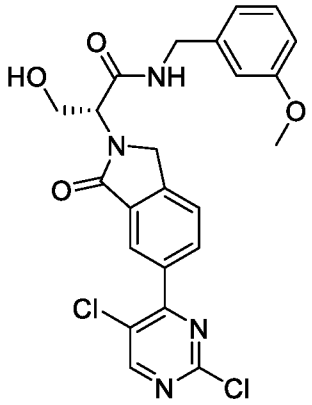
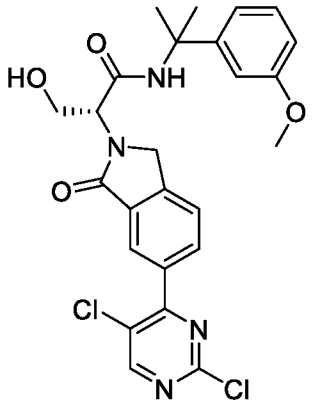
Una solución de 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (preparación 180, 281 mg, 0.75 mmol), (2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-propanamida (preparación 189, 207 mg, 0.75 mmol) y DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó a 80ºC durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo más con EtOAc (10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 25 g, EtOAc al 0 - 100% en nafta) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 27%). MS: $[M+H]^+$ = 539.

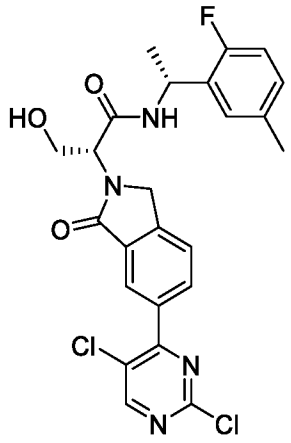
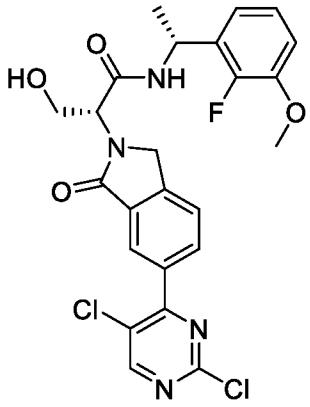
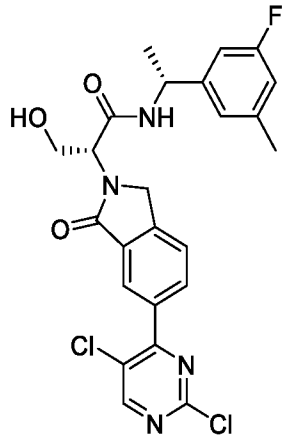
Preparaciones 208-224

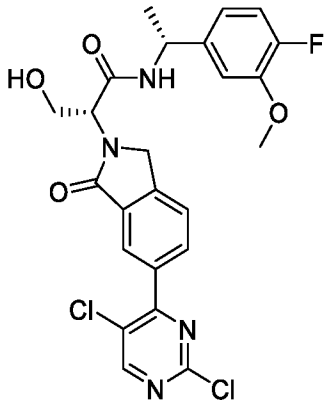
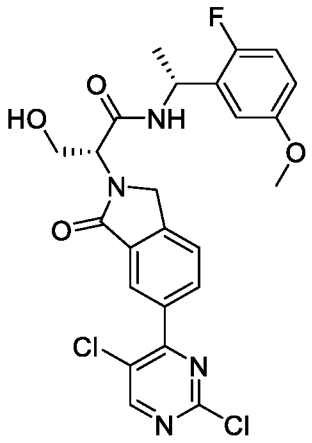
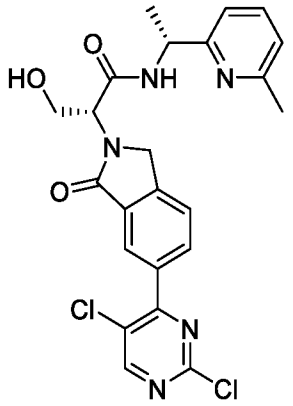
Las siguientes se prepararon de manera análoga a la preparación 207.

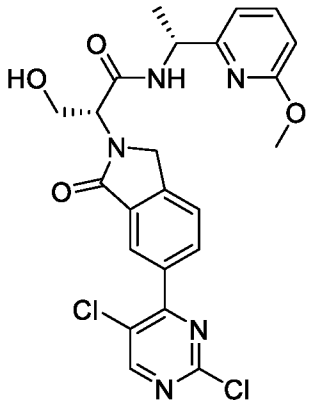
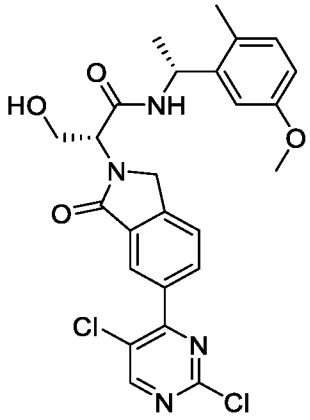
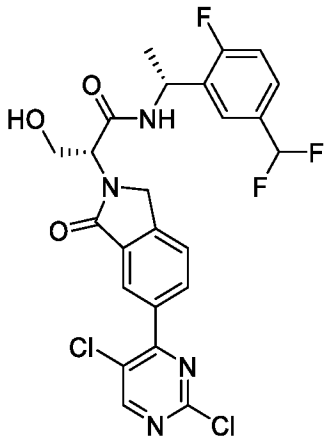
Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$

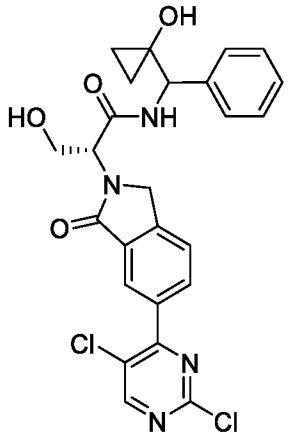
208		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil) etil]-3-hidroxi propanamida	519
209		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-etoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida	515
210		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida	501
211		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-(difluorometil)fenil]etil]-3-hidroxi propanamida	521

212		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etil]-3-hidroxi propanamida	537
213		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(3-metoxifenil)metil] propanamida	487
214		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida	515

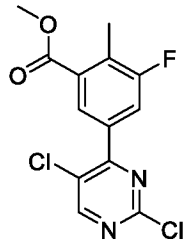
215		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)etil]-3-hidroxipropanamida	503
216		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-3-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida	519
217		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metilfenil) etil]-3-hidroxi propanamida	503

218		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil) etil]-3-hidroxi propanamida	519
219		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil) etil]-3-hidroxipropanamida	519
220		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metil piridin-2-il)etil]propanamida	486

221		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metoxi piridin-2-il)etil]propanamida	502
222		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)etil] propanamida	515
223		(2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]etil]-3-hidroxi propanamida	539

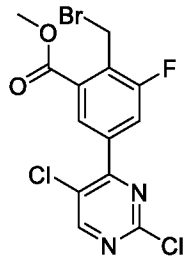
224		2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1-hidroxiciclopro-pil)(fenil)metil]propanamida	513

Preparación 225: 5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



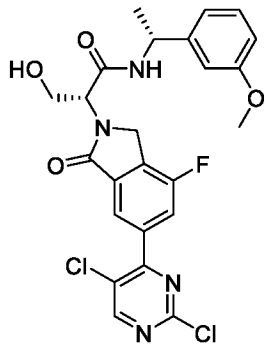
Una solución de 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (412 mg, 2.04 mmol), bis(pinacolato)diboro (621 mg, 2.45 mmol), KOAc (599 mg, 6.12 mmol) y XPhos Pd G3 (34 mg, 0.041 mmol) en dioxano (4 mL) se calentó a 100ºC en un microondas durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (0.3 mL, 2.79 mmol) en dioxano (5 mL) y carbonato de sodio acuoso 1M (4 mL, 4 mmol). La reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno, después se calentó a 90ºC durante la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 25 g, EtOAc al 0 - 40% en nafta) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 62%). MS: $[M+H]^+$ = 315.

Preparación 226: 2-(bromometil)-3-fluoro-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo



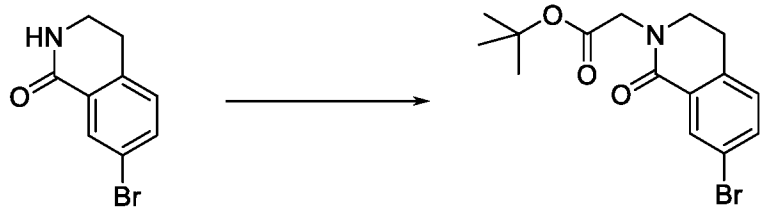
La preparación 225 se bromó usando un procedimiento similar a la preparación 180. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.73 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 5.06 (2H, d), 4.02 (3H, s).

Preparación 227: (2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



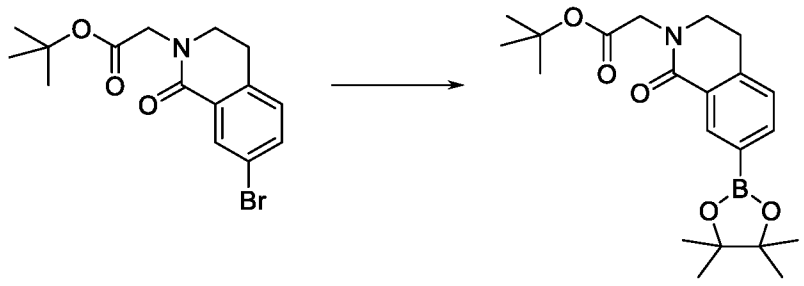
La preparación 226 se trató con la preparación 182 como se describió en la preparación 207. MS: $[M+H]^+$ = 519.

Preparación 228: 2-(7-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo.



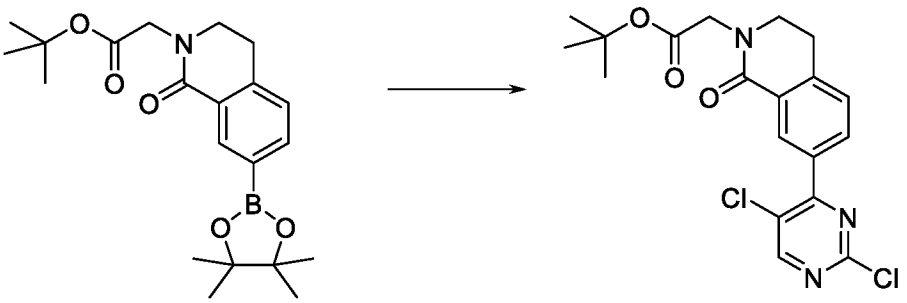
A 7-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0.500 g, 2.22 mmol) en DMF (7.40 mL), enfriado a 0ºC (baño de hielo) se añadió hidruro de sodio (60% en min. aceite, 0.098 g, 2.44 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 30 min a 0°C. Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0.361 mL, 2.44 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera saturada (3x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución de gradiente, 0-50%, acetato de etilo/nafta 40-60ºC), para proporcionar el compuesto del título (694 mg), MS: $[M+H]^+$ = 284 (-tBu).

Preparación 229: 2-[1-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetato de terc-butilo



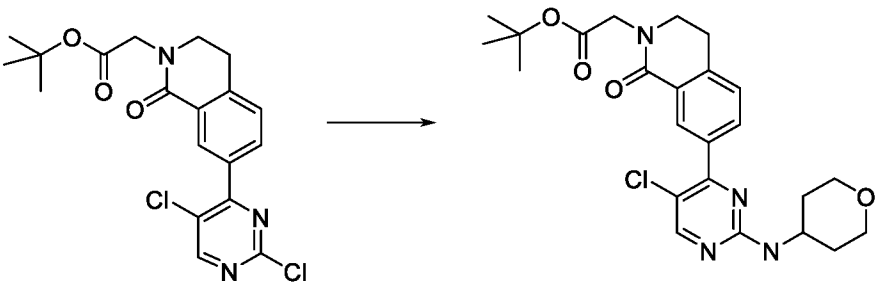
2-(7-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo (0.694 g, 2.05 mmol), bispinacolatodiboro (0.676 g, 2.66 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroncen]dicloropaladio(II) (0.075 g, 0.10 mmol) y acetato de potasio (0.502 g, 5.12 mmol) se disolvieron en dioxano (5.12 mL) y se desgasificaron bajo nitrógeno (5 mins). La reacción se calentó a 90°C durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de un separador de fases y se separó la fase orgánica. Esta se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (777 mg) como un sólido marrón que se usó de inmediato como una mezcla bruta.

Preparación 230: 2-[7-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetato de terc-butilo



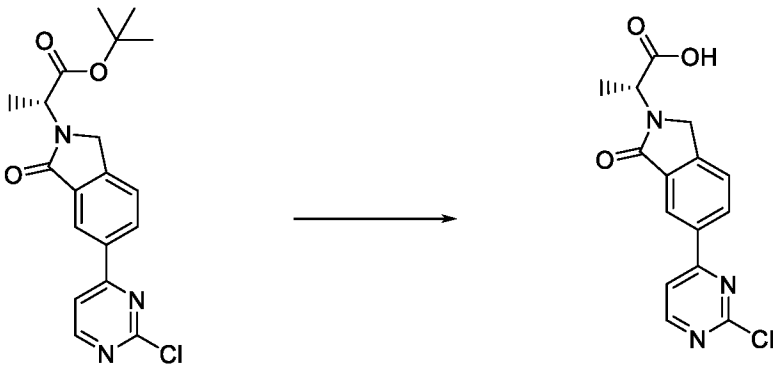
A 2-[1-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetato de terc-butilo (0.777 g, 2.01 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.555 g, 3.03 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) en dioxano (5.58 mL) y agua (2.79 mL), se añadió carbonato de potasio (0.555 g, 4.02 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 1h. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de salmuera saturada. Se pasó a través de un separador y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución de gradiente, 0-100%, acetato de etilo/nafta 40-60ºC), para proporcionar el compuesto del título (0.701 g), MS: $[M+H]^+$ = 352 (-tBu).

Preparación 231: 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo



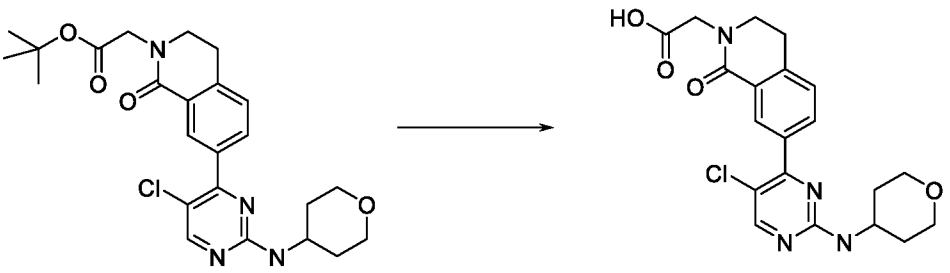
A 2-[7-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acetato de terc-butilo (0.701 g, 1.72 mmol) y 4-aminooxano (0.973 g, 8.61 mmol) en DMF (8.61 mL) se añadió diisopropiletilamina (0.900 mL, 5.17 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 18h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con biotage de fase inversa MeCN/agua, elución de gradiente de 0-40% para proporcionar el compuesto del título (0.497 g), MS: $[M+H]^+$ = 473.

Preparación 232: ácido (2R)-2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoico



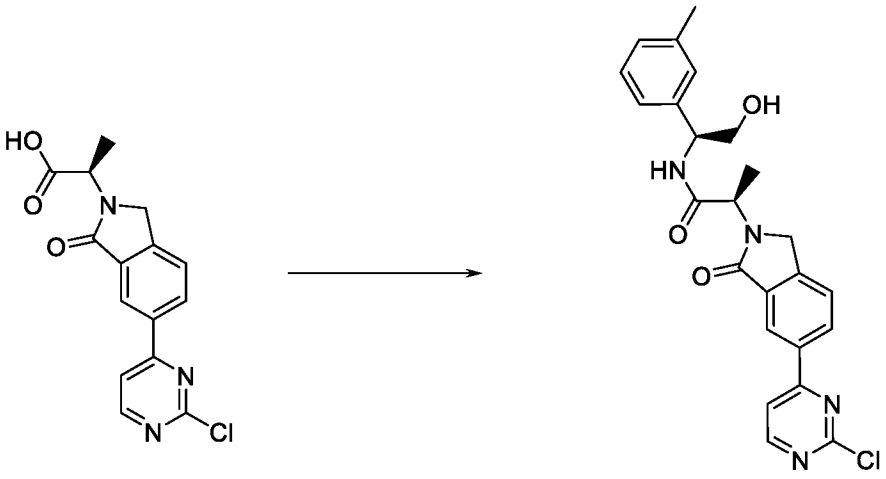
(2R)-2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo (1.10 g, 2.95 mmol) se disolvió en DCM (19.7 mL) y TFA (9.83 mL), y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se precipitó de dietil éter. El sólido se trituró con dietil éter y se secó al vacío. Para proporcionar el compuesto del título (0.922 g), MS: $[M+H]^+$ = 318.

Preparación 233: ácido 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)acético



Se preparó como se indica anteriormente excepto que se usó 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0.305 g) MS: $[M+H]^+$ = 417.

Preparación 234: (2R)-2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

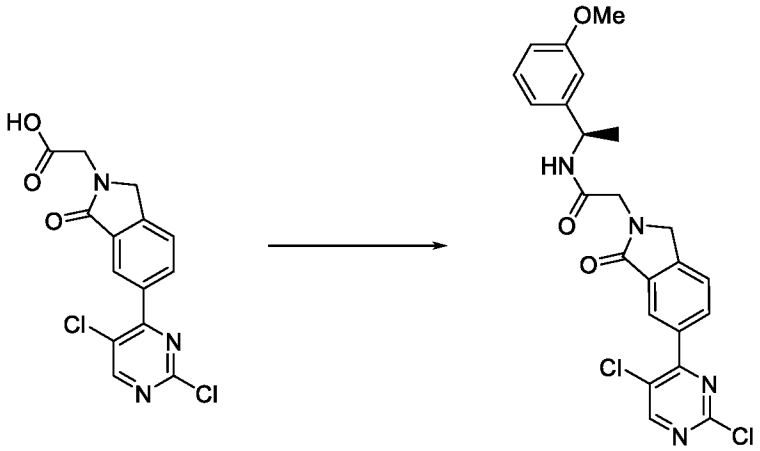


Al ácido (2R)-2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoico (0.499 g, 1.57 mmol), el clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(3-metilfenil)etan-1-ol (0.353 g, 1.89 mmol) y TBTU (0.758 g, 2.36 mmol) en DMF (7.87 mL) se añadió diisopropiletilamina (1.10 mL, 6.30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los orgánicos combinados se lavaron, se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución de gradiente, 0-100%, acetato de etilo/alcoholes de petróleo 40-60ºC), para proporcionar el compuesto del título (0.279 g), MS: $[M-H]^-$ = 449.

Preparación 235: (2R)-2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

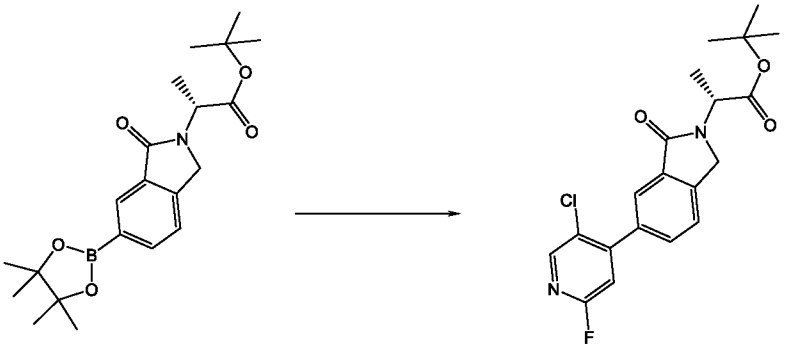
Se preparó como se indica anteriormente excepto que se usó clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etan-1-ol, y la elaboración se realizó usando agua, el precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua y nafta. Se secó en un horno al vacío a 40°C durante 2 h, para proporcionar el compuesto del título (0.338 g) MS: $[M-H]^-$ = 465.

Preparación 236: 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida



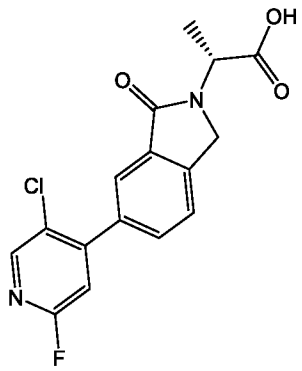
Al ácido 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acético (1.00 g, 2.97 mmol), (R)-(+)-1-(3-metoxifenil)etilamina) (0.672 g, 4.45 mmol) y HATU (1.693 g, 4.45 mmol) en DMF (14.84 mL) se añadió diisopropiletilamina (2.07 mL, 11.87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución de gradiente, 0-100%, acetato de etilo/nafta 40-60ºC), para proporcionar 813 mg, 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.03 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d).

Preparación 237: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H- isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo



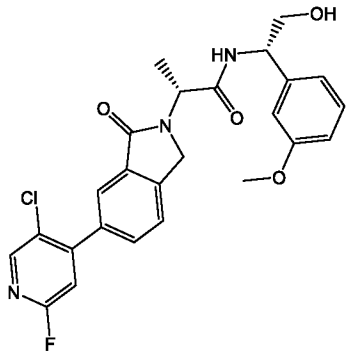
Una mezcla de (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo (Intermedio 89, 1.13 g, 2.92 mmol), 2-fluoro,4-yodo,5-cloropiridina (1.50 g, 5.84 mmol, 2 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (337 mg, 0.1 eq.) carbonato de sodio acuoso (2.92 mL, 2M, 5.84 mmol) y dioxano (20 mL) se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante la noche. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con más EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua (x2) y salmuera antes de secarla ($MgSO_4$), filtrarla y concentrarla para proporcionar un sólido marrón. Se purificó mediante una columna de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-100 % en nafta para proporcionar el compuesto del título (403 mg) como un sólido blanco. LC-MS: $[M+H]^+ = 391$

Preparación 238: ácido (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il] propanoico



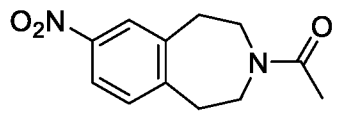
A una solución de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo (403 mg, 1.03 mmol) en DCM (8 mL) se añadió HCl 4M en dioxano (2.58 mL, 10.3 mmol, 10 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (291 mg). LC-MS: $[M+H]^+$ = 335

Preparación 239: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



A una solución del ácido (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoico (145 mg,0.43 mmol) en DCM (2 mL) se añadió trietilamina (242 mL, 1.73 mmol, 4 eq), la sal del clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etan-1-ol (97 mg, 0.48 mmol, 1.1 eq.) y TBTU (153 mg, 0.48 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se agitó durante 66 h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con más DCM y después, la fase orgánica combinada se lavó con agua (x2), bicarbonato de sodio (x2) y salmuera antes de secarla (MgSO4), filtrarla y concentrarla. Se purificó con columna de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100% en nafta seguido de MeOH al 0-10 % en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (108 mg). LC-MS: $[M+H]^+$ = 484

Preparación 240: 1-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etan-1-ona



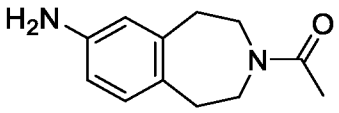
Se añadió ácido sulfúrico (35.0 mL, 35.0 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (3.0 g, 20.4 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar una pasta pegajosa. Se añadió un pequeño volumen de *iso*-propanol (aproximadamente 5 mL) para inducir la solidificación seguido de EtOAc (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (25 mL) e *iso*-hexano (50 mL) para proporcionar el sulfato de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (4.0 g, 16.1 mmol, 79%) como un sólido blanquecino. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Se añadió el sulfato de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (4.0 g, 16.3 mmol) a 0°C en pequeñas porciones a una mezcla agitada de ácido nítrico (70% p/p, 10.0 mL, 157.0 mmol) y ácido sulfúrico (95% p/p,10.0 ml, 178.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción fría se vertió en hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se basificó mediante la adición de NaHCOs acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, después se secaron

sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un sólido marrón (3.5 g, 112%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 504. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

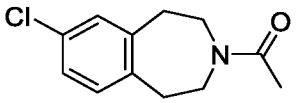
Se disolvió 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en bruto (3.5g) en DCM (40 mL,) y se añadió DIPEA (3.13 mL, 17.94 mmol) seguido de una adición gota a gota de anhídrido acético (1.69 mL, 17.94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con DCM (50 mL), después se lavó con NaHCOs acuoso saturado (50 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón (5 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, MeOH al 0-5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (2.40 g, 7.68 mmol, 47%) como un sólido tostado. LC-MS: [M+H]+ = 235.

Preparación 241: 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etan-1-ona



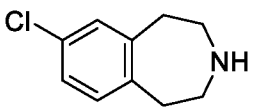
Una mezcla de 1-(7-nitro-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (2.40 g, 7.68 mmol) y Pd-C (150 mg, 0.141 mmol) en EtOH (18 mL) se hidrogenó a 2 Bar durante 16 h. La mezcla heterogénea se filtró, se lavó con EtOH (2 x 40 mL) y después se concentró para proporcionar un sólido rojo. El producto bruto se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó después con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido rojo. El sólido rojo se recristalizó de EtOH caliente (~10 mL) y el sólido resultante se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (650 mg) como un sólido amarillo. La torta de filtrado se lavó adicionalmente con EtOH (50 mL) y después se concentró para proporcionar una segunda producción del compuesto del título (440 mg) como un sólido marrón. La torta de filtrado se lavó con más EtOH (50 mL) y después se concentró para proporcionar una tercera producción del compuesto del título como un sólido marrón (200 mg). Las tres fracciones se combinaron para proporcionar el compuesto del título (1.29 g, 78%) como un sólido marrón. LC-MS (cromóforo pobre): [M+H]+ = 205.

Preparación 242: 1-(7-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etan-1-ona



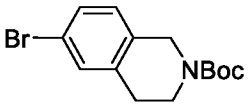
Una solución de 1-(7-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (800 mg, 3.92 mmol) en MeCN (19.6 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de cobre (II) (632 mg, 4.70 mmol) y nitruro de butilo (0.687 mL, 5.88 mmol) en MeCN (19.6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (50 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 50-100%/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 1.10 mmol, 28%) como un aceite incoloro que se solidificó en reposo para proporcionar un sólido tostado. LC-MS (cromóforo pobre): [M+H]+ = 224.

Preparación 243: 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



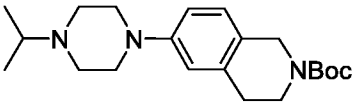
Una mezcla de 1-(7-cloro-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (40 mg, 0.18 mmol) y HCl 6 M (2.0 mL, 12.00 mmol) se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h. La reacción se basificó con NaOH 2 M (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El producto (80% de pureza por RMN) se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. LC-MS (cromóforo pobre): [M+H]+ = 182.

Preparación 244: 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



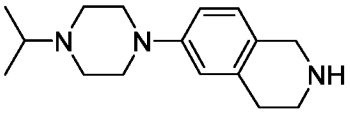
Una solución de di-*terc*-butildicarbonato (1.11 mL, 4.76 mmol) en DCM (4 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.990 g, 4.67 mmol) en DCM (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1.564 g, 4.66 mmol, 100%) como un aceite naranja. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7.39 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.53 (2H, dd), 2.77 (2H, dd), 1.43 (9H, s).

Preparación 245: 6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



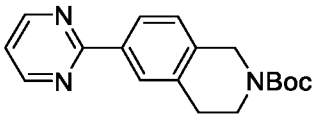
Se cargó un tubo de microondas con RuPhos-Pd G3 (25 mg, 0.030 mmol) y terc-butóxido de sodio (92 mg, 0.953 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). Se añadió una solución de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.596 mmol) en THF (1.2 mL) seguido de 1-isopropilpiperazina (111 µL, 0.774 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 65°C bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL) y se filtró a través de celita, eluyendo con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, (amoníaco/MeOH 0.7 M) al 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 49%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 6.98 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 4.38 (2H, s), 3.50 (2H, dd), 3.10 - 3.03 (4H, m), 2.71 (2H, dd), 2.68 - 2.62 (1H, m), 2.59 - 2.52 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.00 (6H, d).

Preparación 246: 6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



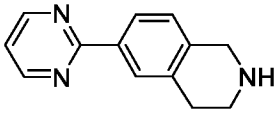
Una mezcla de 6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0.29 mmol) y TFA (0.34 mL, 4.38 mmol) en DCM (1 mL,) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó en una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó después con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0.29 mmol, 100%) como un aceite amarillo. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 6.83 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 4H), 2.90 (dd, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.00 (d, 6H).

Preparación 247: 6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



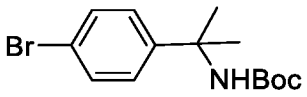
Se cargó un tubo de microondas con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.300 g, 0.835 mmol), 2-cloropirimidina (0.080 g, 0.696 mmol) y Sphos-Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). Se añadió 1,4-dioxano (7 ml) seguido por hidróxido de litio 2 M (ac.) (1.39 ml, 2.78 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 2) y se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (15 mL) y agua (15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-50% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 46%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.89 (2H, d), 8.24 - 8.17 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.33 (1H, d), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, dd), 2.89 (2H, dd), 1.45 (9H, s).

Preparación 248: 6-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



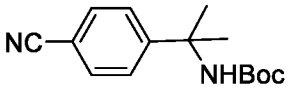
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 246. El producto se obtuvo con un 90% de pureza y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.87 (2H, d), 8.19 - 8.09 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.16 (1H, d), 4.08 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.99 (2H, dd), 2.79 (2H, dd).

Preparación 249: (2-(4-bromofenil)propan-2-i)carbamato de terc-butilo



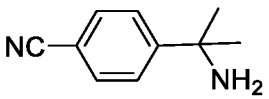
Se añadió boc-anhidrido (278 µl, 1.197 mmol) y trietilamina (306 µl, 2.195 mmol) a una solución del clorhidrato de 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (250 mg, 0.998 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (ac.) (5 mL), y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (332 mg, 101%) como un aceite incoloro solidificado en reposo. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.52 (d, 9H).

Preparación 250: (2-(4-cianofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo



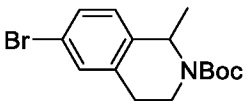
Se añadió cianuro de cinc (99 mg, 0.845 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0.106 mmol) a una solución de (2-(4-bromofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (332 mg, 1.057 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (2 mL) y Et_2O (3 mL). El producto bruto se extrajo con Et_2O (2 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0 - 50% en *iso*-hexano) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: [M+Na]+ = 283

Preparación 251: 4-(2-aminopropan-2-il)benzonitrilo



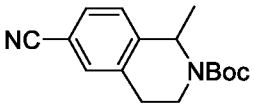
(2-(4-cianofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.384 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 mL) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución agitada de carbonato de sodio (3.0 g, 28.3 mmol) en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 91%) como un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.68 - 7.62 (m, 4H), 1.56 - 1.50 (m, 6H).

Preparación 252: 6-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



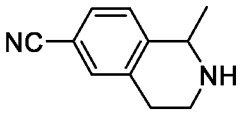
Se añadió boc-anhidrido (0.360 mL, 1.550 mmol) a una solución de 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (292 mg, 1.291 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, EtOAc al 0-20% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 67%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M-tBu]+ = 270.

Preparación 253: 6-ciano-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



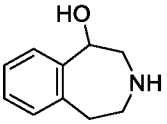
Una solución de 6-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0.261 mmol) y cianuro de cinc (32 mg, 0.274 mmol) en DMA (2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol) en 4 porciones. La mezcla de reacción se calentó después a 100°C (temperatura del bloque) bajo nitrógeno durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celita eluyendo con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con NaHCOs sat. (ac.) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-20% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 78%) como un sólido incoloro. LC-MS: [M-tBu]+ = 217.

Preparación 254: 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo



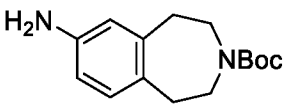
Se disolvió 6-ciano-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (56 mg, 0.206 mmol) en DCM (2.6 mL) y se añadió TFA (317 µl, 4.11 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó después con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 86%) como un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS : [M+H]+ =173 (cromóforo pobre).

Preparación 255: 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol



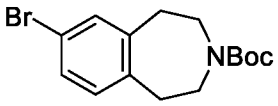
Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metilen-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (preparación 153) (200 mg, 0.784 mmol) en MeOH (9.5 mL):DCM (10 mL) se enfrió a -78°C, después se trató con ozono hasta que la solución se volvió azul (aproximadamente 15 minutos). Se burbujeó nitrógeno hasta que desapareció el color azul, después se añadió $NaBH_4$ (89 mg, 2.351 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h mientras se calentaba a 20°C. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(1-hidroxi-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (100 mg, 49% de rendimiento) como un aceite, que se usó sin más caracterización y purificación en el siguiente paso. El producto bruto se disolvió en MeOH (3.3 mL), se trató con NaOH 2 M (ac.) (0.784 mL, 1.567 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido acético (0.135 mL, 2.351 mmol) y la mezcla se diluyó con MeOH (4 mL), después se cargó en una columna de SCX (2 g). La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (38 mg, 27% de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS : [M+H]+ = 164.

Preparación 256: 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepine-3-carboxilato de terc-butilo



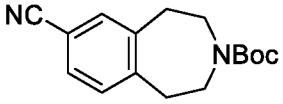
Una mezcla de 7-nitro-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.94 g, 6.64 mmol) y Pd-C (0.127 g, 0.119 mmol) en EtOH (18 mL):THF (4 mL) se hidrogenó a 2 Bar durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de celita, se lavó con EtOH (2 x 10 mL) y después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.74 g, 90%). LC-MS [M-tBu+H]+ = 207

Preparación 257: 7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butilo



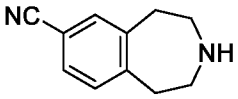
Una solución de 7-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.742 g, 6.64 mmol) en MeCN (33 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de bromuro de cobre (II) (1.780 g, 7.97 mmol) y nitruro de butilo (1.164 ml, 9.96 mmol) en MeCN (33 ml) a 60°C. La mezcla de reacción se calentó después a 80°C durante 2 h, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío a sequedad para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 20% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 19%) como un aceite incoloro. LC-MS [M-tBu+H]+ = 270 (para ^{79}Br).

Preparación 258: 7-ciano-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butilo



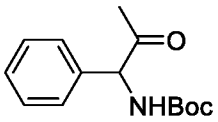
Una solución de 7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 1.349 mmol) y cianuro de cinc (166 mg, 1.416 mmol) en DMA (10 mL) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (156 mg, 0.135 mmol) y la mezcla de reacción se calentó después a 100°C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró sobre celita eluyendo con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con NaHCOs sat. (ac.) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-20% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 65%) como un aceite incoloro que se solidificó en reposo para proporcionar un sólido incoloro. LC-MS : [M-tBu+H]+ = 217.

Preparación 259: 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-carbonitrilo



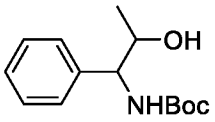
Se disolvió 7-ciano-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.184 mmol) en DCM (2.4 mL) y TFA (283 µl, 3.67 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 81%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M+H]+ = 173.

Preparación 260: (2-oxo-1-fenilpropil)carbamato de terc-butilo



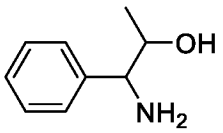
Se añadió trietilamina (580 µL, 4.16 mmol) a una solución del clorhidrato de 1-amino-1-fenilpropan-2-ona (350 mg, 1.885 mmol) y boc-anhidrido (462 mg, 2.074 mmol) en THF (14 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre NaHCOs sat. (ac.) (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (470 mg). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-100% en *iso*-hexano) proporcionó el compuesto del título (183 mg, 38%) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo. ^1H RMN (DMSO-d6) δ: 7.60 (1H, d), 7.42 - 7.23 (5H, m), 5.25 (1H, d), 2.03 (3H, s), 1.38 (9H, s).

Preparación 261: (2-hidroxi-1-fenilpropil)carbamato de terc-butilo



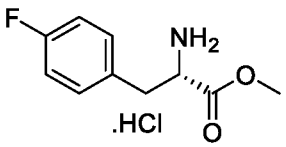
Se añadió borohidruro de sodio (31.9 mg, 0.825 mmol) a una solución de (2-oxo-1-fenilpropil)carbamato de terc-butilo (210 mg, 0.825 mmol) en MeOH (3 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se paró con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto como un sólido blanco (200 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, THF al 0 -10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (172 mg, 80%) como un sólido blanco. El producto se obtuvo como una mezcla 84:16 de los isómeros *cis*- y *trans*- como se determinó mediante ^1H RMN y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: [M-tBu+H]+ = 196.

Preparación 262: 1-amino-1-fenilpropan-2-ol



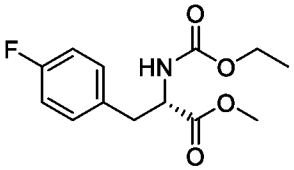
Se añadió TFA (1.3 mL, 16.70 mmol) a una solución agitada de (2-hidroxi-1-fenilpropil)carbamato de terc-butilo (0.170 g, 0.338 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH (3 volúmenes de columna), y el producto se eluyó con NH_3 al 1 % en MeOH (3 volúmenes de columna). La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 95%) como un aceite. El producto se obtuvo como una mezcla 10:1 de los isómeros *cis*- y *trans*- como se determinó mediante ^1H RMN y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: [M+H]+ = 152.

Preparación 263: clorhidrato de (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo



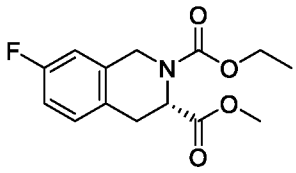
Se agitó metanol (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con cloruro de acetilo (1.8 mL, 25.3 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos, se trató con ácido (*S*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenil)propanoico (730 mg, 2.58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 99%) como un sólido amarillo. LC-MS: [M+H]+ = 198.

Preparación 264: (S)-2-((etoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo



Una suspensión agitada clorhidrato de 2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*S*)-metilo (610 mg, 2.61 mmol) en DCM (10 mL) y piridina (439 µl, 5.43 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con una solución de cloroformiato de etilo (266 µl, 2.77 mmol) en DCM (1 mL). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y la suspensión amarilla resultantes se agitó durante 30 minutos. La suspensión se dividió entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo (683 mg) que se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-25% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (648 mg, 91%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M+H]+ = 270.

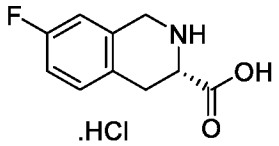
Preparación 265: 3-metil (S)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxilato de 2-etilo



Una suspensión agitada de 2-((etoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*S*)-metilo (646 mg, 2.399 mmol) y paraformaldehído (76 mg, 2.52 mmol) en ácido acético (3 mL) se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (1 mL) y se agitó durante la noche para proporcionar una solución transparente. La mezcla se dividió entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs sat. (ac.) (2 x 20 mL) seguido por salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-25% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (492 mg, 72%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M+H]+ = 282.

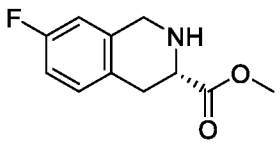
(nota: el producto también se analizó por ^{1}H RMN, que indicó una mezcla de conformaciones de la tetrahidroquinolina)

Preparación 266: clorhidrato del ácido (*S*)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico



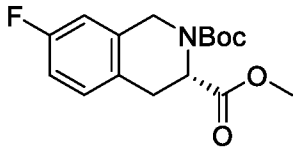
Una mezcla de 3-metil 7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxilato de (*S*)-2-etilo (487 mg, 1.731 mmol) y ácido clorhídrico 5 N (8 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días para proporcionar un sólido blanco suspendido en una solución amarilla. La mezcla se sometió a reflujo durante otras 6 horas para proporcionar una solución transparente y después un precipitado blanco. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. El sólido se lavó con agua (5 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 50%) como un sólido color crema. Se obtuvo más producto (170 mg, 38%) con un 90% de pureza concentrando el filtrado al vacío. Ambos productos se combinaron y se usaron sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: [M+H]+ = 196.

Preparación 267: (*S*)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



Se agitó metanol (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con cloruro de acetilo (1 mL, 14.06 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se trató con el clorhidrato del ácido (*S*)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (374 mg, 1.615 mmol) y se agitó durante la noche para proporcionar una solución transparente. La solución se evaporó y el residuo se dividió entre éter (10 mL) y NaHCOs sat. (ac.) (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (313 mg, 88%) como un aceite marrón. LC-MS: [M+H]+ = 210.

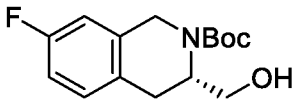
Preparación 268: (*S*)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxilato de 3-metilo de 2-(terc-butilo)



Una solución agitada de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de (*S*)-metilo (300 mg, 1.434 mmol) y trietilamina (0.440 ml, 3.15 mmol) en THF (5 mL) se trató con Boc-anhidrido (0.366 mL, 1.577 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se evaporó y el residuo se absorbió en éter (20 mL), se lavó con solución de hidrogenosulfato de potasio acuoso 1 M (10 mL) seguido de una solución de

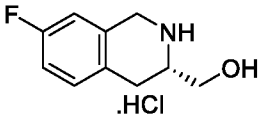
bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 mL), salmuera (10 mL), después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-25% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (426 mg, 94%) como un aceite incoloro. LC-MS: [M-CO_2tBu+H]+ = 210.

Preparación 269: (*S*)-7-fluoro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboxilato de terc-butilo



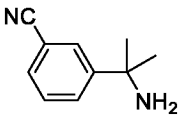
Una solución agitada de 7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxilato de 3-metilo de (*S*)-2-*terc*-butilo (148 mg, 0.478 mmol) en THF (3 mL) se trató gota a gota con una solución 2 M de borohidruro de litio en THF (0.48 mL, 0.960 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se paró mediante la adición cuidadosa de agua (10 mL) y se extrajo con éter (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, EtOAc al 0-50% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (116 mg, 83%) como un aceite incoloro. LC-MS [M-CO_2tBu+H]+ = 182.

Preparación 270: clorhidrato de (*S*)-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metanol



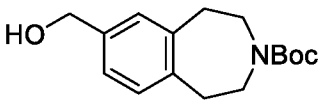
Una solución agitada de 7-fluoro-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (108 mg, 0.384 mmol) en éter (2 mL) se trató con una solución 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en éter (2 mL, 4.00 mmol) y la mezcla se agitó 1 h. Se añadió más solución 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en éter (2 mL, 4.00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión blanca resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 76%) como un sólido blanco. LC-MS: [M+H]+ = 182.

Preparación 271: 3-(2-aminopropan-2-il)benzonitrilo



Se preparó a partir de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina usando un procedimiento similar a las preparaciones 249, 250 y 251. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.78 (1H, dd), 7.70 (1H, ddd), 7.43 (1H, ddd), 7.36 (1H, dd), 1.61 (2H, s (br)), 1.42 (6H, s).

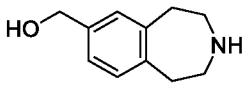
Preparación 272: 7-(hidroximetil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxilato de terc-butilo



Una solución agitada de 7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.073 mmol) en THF (10 mL) se trató bajo nitrógeno gota a gota durante 15 min de -70 a -65°C con terc-butillitio (1.7 M en pentano, 1.39 mL, 2.360 mmol) y se agitó a -70°C durante30 min. para proporcionar una solución roja oscura. La solución se trató gota a gota con morfolin-4-carbaldehído (236 µl, 2.360 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución amarilla resultante se paró mediante la adición cuidadosa de NH_4Cl (ac.) sat. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar 7-formil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. Se añadió $NaBH_4$ (57 mg, 1.500 mmol) a una solución de 7-formil-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (138 mg, 0.500 mmol) en NaOH 2M (500 µl, 1.000 mmol) y MeOH (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y después se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo aún más con EtOAc (2 x 15 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-50% en *iso*-hexano) para proporcionar el com-

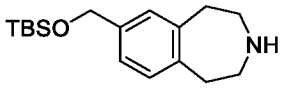
puesto del título (53 mg, 36%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7.07 (3H, q), 5.09 (1H, t), 4.43 (2H, d), 3.47 - 3.41 (4H, m), 2.85 - 2.78 (4H, m), 1.42 (9H, s). LC-MS: [M+Na]+ = 300 (cromóforo muy débil).

Preparación 273: (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)metanol



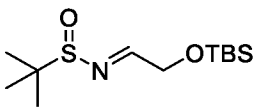
Se disolvió 7-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0.191 mmol) en DCM (2.5 mL), se enfrió en un baño de hielo y se añadió TFA (294 µl, 3.82 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 133%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.19 - 7.07 (3H, m), 4.65 (2H, s), 3.05 - 2.95 (9H, m). (No se observó protón intercambiable.)

Preparación 274: 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



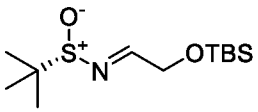
Se añadió imidazol (52 mg, 0.762 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (42 mg, 0.279 mmol) a una solución de (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)metanol (45 mg, 0.254 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 66%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.12 - 7.02 (3H, m), 4.69 (2H, s), 3.02 - 2.90 (9H, m), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s).

Preparación 275: (E)-N-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



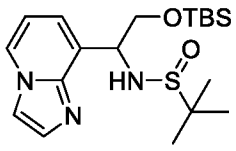
Se añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 1.650 mmol) seguido por sulfato de cobre (II) (527 mg, 3.30 mmol) a una solución de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (0.346 ml, 1.815 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, lavando con DCM. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAC al 0-40 % en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (325 mg, 70%) como un aceite incoloro que se solidificó en reposo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8.06 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.21 (9H, s), 0.92 (9H, s), 0.10 (6H, s). LC-MS : [M+H]+ = 278.

Preparación 276: (*S*,*E*)-N-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 275. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8.05 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.20 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.09 (6H, s).

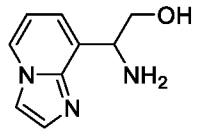
Preparación 277: N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 0.216 mL, 0.541 mmol) gota a gota a una solución de 8-bromoimidazo[1,2-a]piridina (97 mg, 0.491 mmol) en THF seco (2 mL) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1

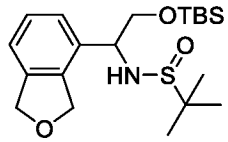
h antes de añadir (*E*)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (150 mg, 0.541 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se paró con NH_4Cl (ac.) sat. (30 mL) y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 - 6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (82 mg, 38%) como un sólido incoloro. LCMS: [M+H]+ = 396.

Preparación 278: 2-amino-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etan-1-ol (1427-17)



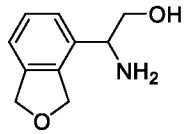
Se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 0.19 mL, 0.748 mmol) a una solución agitada de N-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (82 mg, 0.187 mmol) en MeOH (1 mL) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 102%). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 178.

Preparación 278: *N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



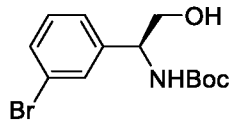
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 277. LCMS: [M+H]+ = 398.

Preparación 280: 2-amino-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)etan-1-ol



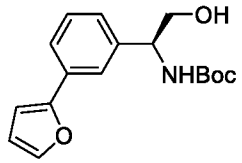
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 278. LCMS: [M+H]+ = 180.

Preparación 281: (*S*)-(1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



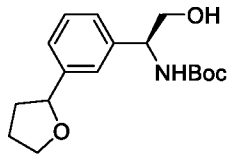
Se añadió DIPEA (0.207 mL, 1.188 mmol) y Boc-Anhidrido (0.138 mL, 0.594 mmol) a una suspensión del clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(3-bromofenil)etanol (150 mg, 0.594 mmol) en DCM (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto bruto se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-70% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 86%) como un sólido blanquecino. LCMS: [M+Na]+ = 338.

Preparación 282: (*S*)-(1-(3-(furan-2-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



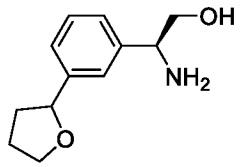
Una mezcla de (1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (50 mg, 0.158 mmol) y ácido furan-2-ilborónico (35 mg, 0.316 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y carbonato de sodio (2 M ac.) (0.237 mL, 0.474 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (18.27 mg, 0.016 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min más. La mezcla se calentó a 90°C durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-40% en *iso*hexanos) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 78%) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo para proporcionar un sólido amarillo. LCMS: [M+Na]+ = 326.

Preparación 283: ((1*S*)-2-hidroxi-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo



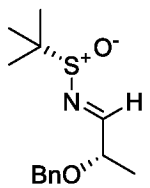
Una mezcla de (1-(3-(furan-2-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (18 mg, 0.059 mmol), y Pd sobre carbono (3R38H) (1.5 mg, 0.423 µmol) o Pd sobre alúmina (5R325) (1.5 mg, 0.705 µmol) en etanol (2 ml, 34.3 mmol) se hidrogenó de manera separada a temperatura ambiente y 1 bar durante la noche. Las mezclas de reacción se filtraron después a través de celita y se concentraron para obtener un sólido blanquecino. Los residuos se redisolvieron en etanol (2 mL) y se añadió Pd sobre carbono (3R38H) (3 mg, 2.82 µmol) o Pd sobre alúmina (5R325)) (1.5 mg, 0.705 µmol) y las mezclas se hidrogenaron de manera separada a temperatura ambiente y 1.5 bar durante la noche. Las suspensiones se filtraron a través de celita y la torta de filtrado se lavó con EtOH (10 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Paladio sobre carbono (3R38H) (16 mg, 83 %, 95% de pureza (RMN)); Pd sobre alúmina (5R325): (19 mg, 94 %, 90% de pureza (RMN)). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.34 - 7.29 (1H, m), 7.26 - 7.23 (2H, m), 7.18 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.87 (1H, td), 4.77 (1H, s), 4.14 - 4.04 (1H, m), 3.99 - 3.88 (1H, m), 3.83 (2H, d), 2.39 - 2.26 (1H, m), 2.09 - 1.93 (2H, m), 1.85 - 1.71 (1H, m), 1.43 (9H, s). (no se observó OH intercambiable).

Preparación 284: (2*S*)-2-amino-2-(3-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)etan-1-ol



Se disolvió ((1*S*)-2-hidroxi-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo (19 mg, 0.062 mmol) en DCM (1 mL) y se añadió TFA (0.080 mL, 1.041 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se cargó en una columna de SCX (1.5 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 87%) como un aceite incoloro. LCMS: [M+H]+ = 208.

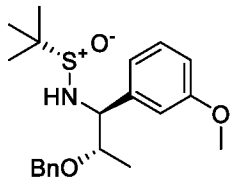
Preparación 285 (*S*)-*N*-((*S*,*E*)-2-(benciloxi)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.332 g, 10.99 mmol) a una solución de (*S*)-2-(benciloxi)propanal

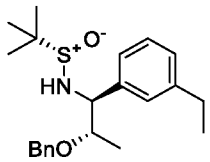
(1.823 g, 9.99 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (7.32 mL, 24.98 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en salmuera (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita, eluyendo con EtOAc (200 mL). El filtrado se lavó con salmuera (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 50 % en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 48%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8.07 (1H, d), 7.38 - 7.32 (4H, m), 7.32 - 7.28 (1H, m), 4.65 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.39 - 4.28 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.23 (9H, s) (nota: el producto se obtuvo como una mezcla 10:1 de estereoisómeros).

Preparación 286: (*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)-1-(3-metoxifenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió 1-bromo-3-metoxibenceno (1.421 mL, 11.22 mmol) a magnesio (0.300 g, 12.34 mmol) en dietil éter (6 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió 1,2-dibromoetano (2 gotas) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. De manera separada, se enfrió (*S*,*E*)-*N*-((*S*)-2-(benciloxi)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.5 g, 1.870 mmol) en THF (9.4 mL,) a -78°C. Se añadieron 3 mL del reactivo de Grignard generado anteriormente gota a gota y se agitó durante 2 h. Se añadió 1 mL de la solución de Grignard gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se paró mediante la adición de NH_4Cl (ac.) sat. (5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 - 50% en *iso*-hexano) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 30%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.43 - 7.30 (5H, m), 7.28 - 7.23 (1H, m), 6.95 - 6.88 (1H, m), 6.88 - 6.83 (2H, m), 4.72 (1H, d), 4.51 (1H, s (br)), 4.44 (1H, d), 4.28 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 3.72 - 3.61 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.08 (3H, d) (nota: También se obtuvo una fracción más mezclada (200mg) que contenía una mezcla de 1.1:1 de diastereoisómeros).

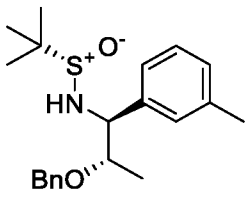
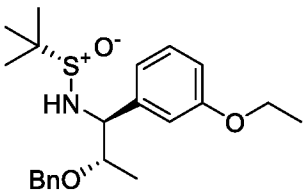
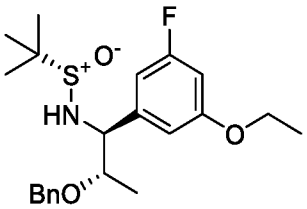
Preparación 287: (*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)-1-(3-etilfenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



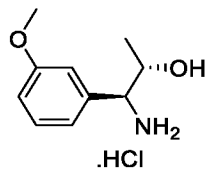
Se añadió 1-bromo-3-etilbenceno (2.076 g, 11.22 mmol) a magnesio (277 mg, 11.41 mmol) en Et_2O (3.7 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, después se añadió 1,2-dibromoetano (2 gotas) y la mezcla se sometió a reflujo nuevamente. Después del inicio, la mezcla se calentó durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. De manera separada, (*S*,*E*)-*N*-((*S*)-2-(benciloxi)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (556 mg, 1.87 mmol) en tolueno (9.4 mL,) se enfrió a -78°C. Se añadieron 2.5 mL del reactivo de Grignard generado anteriormente gota a gota y se agitó durante 2 h. La reacción se paró mediante la adición de NH_4Cl (ac.) sat. (5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0 -50% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (482 mg, 64.2%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.37 - 7.21 (7H, m), 7.16 - 7.07 (3H, m), 4.70 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.42 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 3.71 - 3.59 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.22 (2H, t), 1.13 (9H, s), 1.05 (3H, d).

Preparaciones 288-290

Se prepararon usando un procedimiento análogo a la Preparación 287, a partir de (S)-N-((S,E)-2-(benciloxi)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Preparación 285) y el bromuro de arilo correspondiente:

Preparación	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)
288		(*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)-1-(m-tolil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7.42 - 7.29 (5H, m), 7.34 - 7.16 (1H, m), 7.19- 7.06 (3H, m), 4.65 (1H, d), 4.63 (1H, s (br)), 4.49 (1H, d), 4.14 (1H, dd), 3.76 - 3.64 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.96 (3H, d)
289		(S)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)-1-(3-etoxifenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7.43 - 7.28 (5H, m), 7.33 - 7.17 (1H, m), 6.92 - 6.79 (3H, m), 4.67 (1H, d), 4.64 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.16 (1H, dd), 4.06 - 3.92 (2H, m), 3.77 - 3.65 (1H, m), 1.32 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.97 (3H, d).
290		(S)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7.43 - 7.26 (5H, m), 6.79 - 6.66 (3H, m), 4.78 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.08 - 3.90 (2H, m), 3.79 - 3.61 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.99 (3H, d).

Preparación 291: clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-metoxifenil)propan-2-ol



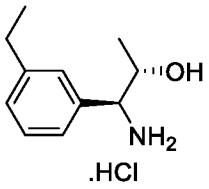
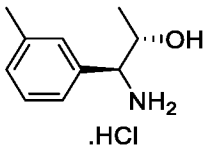
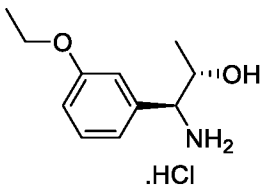
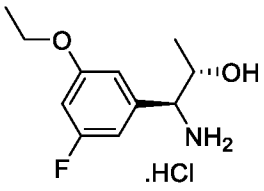
.HCl

Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.8 mL, 3.20 mmol) a una solución de (*S*)-N-((1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)-1-(3-metoxifenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (230 mg, 0.612 mmol) en metanol (6 mL, 148 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó con

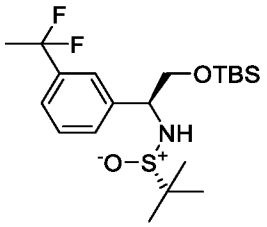
dietil éter (5 mL). El sólido blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar el clorhidrato de (1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)-1-(3-metoxifenil)propan-1-amina. El sólido bruto se disolvió en metanol (6 mL, 148 mmol) y se añadió Pd/C (10 %, Tipo 39) (50 mg, 0.470 mmol) seguido de HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.8 mL, 3.20 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 2 h., después se filtró a través de celita, eluyendo con metanol. El filtrado se concentró y se trituró con dietil éter. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (94 mg, 67% de rendimiento) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.34 (1H, dd), 7.16 - 7.07 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 5.64 (1H, s), 3.93 - 3.88 (2H, m), 3.77 (3H, s), 0.94 (3H, d).

Preparaciones 292-295

Se prepararon usando un procedimiento análogo a la Preparación 291, a partir de la sulfoximina protegida correspondiente (preparación 287 - 290):

Preparación	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)
292		clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-etilfenil)propan-2-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.38 - 7.27 (3H, m), 7.27 - 7.21 (1H, m), 5.64 (1H, d), 3.91 (2H, d), 2.62 (2H, q), 1.20 (3H, t), 0.92 (3H, d).
293		clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(m-tolil)propan-2-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.37 (3H, s (br)), 7.36 - 7.26 (3H, m), 7.24 - 7.17 (1H, m), 5.65 (1H, d), 4.00 - 3.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 0.92 (3H, d).
294		clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-(3-etoxifenil)propan-2-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.43 (3H, s (br)), 7.31 (1H, dd), 7.19 - 7.13 (1H, m), 7.04 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 5.66 (1H, d), 4.04 (2H, q), 4.00 - 3.83 (2H, m), 1.33 (3H, t), 0.92 (3H, d).
295		clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-etoxi-5-fluoro fenil)propan-2-ol	^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.48 (3H, s (br)), 7.46 - 7.27 (5H, m), 7.05 - 6.95 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.64 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.25 - 4.15 (1H, m), 4.05 (2H, q), 3.97 - 3.84 (1H, m), 1.33 (3H, t), 1.01 (3H, d).

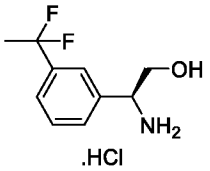
Preparación 296: (S)-N-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



Se añadió nBuLi (2.5 M en hexanos) (1.600 ml, 4.00 mmol) a una solución de 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (884 mg, 4.00 mmol) en Et_2O (1.6 ml, 15.39 mmol) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 h, antes de añadirla gota a gota a una solución de (S,E)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (555 mg, 2 mmol) en Et_2O(10 ml, 96 mmol) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 h, después se paró con NH_4Cl (5 mL) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-50 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (414 mg, 45.9%) como un aceite incoloro. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 4.57 (ddd, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.90 (td, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

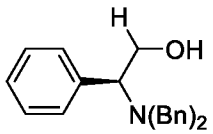
(nota: el otro diastereoisómero (S)-N-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (153 mg, 16.95%) también se aisló como un aceite incoloro.)

Preparación 297: clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)etan-1-ol.



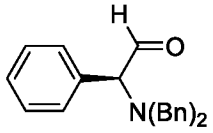
Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.987 ml, 3.95 mmol) a una solución de (S)-N-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.414 g, 0.987 mmol) en metanol (4.93 ml, 0.987 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y el residuo se trituró con dietil éter (5 mL). El sólido resultante se aisló por filtración, lavando con dietil éter (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 76%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.50 (s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 5.58 (t, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 1.99 (t, 3H).

Preparación 298: (S)-2-(dibencilamino)-2-feniletan-1-ol



(S)-2-amino-2-feniletanol (500mg, 3.64 mmol) en MeCN (25ml, 479 mmol) se trató con cloruro de bencilo (1.270 ml, 10.93 mmol) y carbonato de potasio (1763 mg, 12.76 mmol) y la suspensión se agitó y se calentó a 90°C durante cuatro días. La suspensión se enfrió, se filtró y los sólidos se lavaron con DCM (50 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 15% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (660 mg, 52.5%) como un aceite viscoso. LCMS: [M+H]+ = 318.

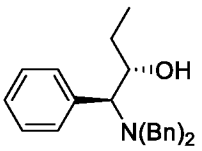
Preparación 299: (S)-2-(dibencilamino)-2-fenilacetaldehído



Se añadió el complejo de piridina y trióxido de azufre (0.983 g, 6.17 mmol) a una solución de (S)-2-

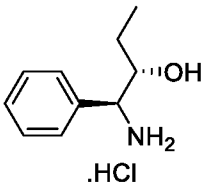
(dibencilamino)-2-feniletanol (0.49 g, 1.544 mmol) y trietilamina (1.721 mL, 12.35 mmol) en DCM (10 mL, 155 mmol) y DMSO (5 mL, 70.5 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (462 mg, 81%), que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (CDCl3) δ: 9.73 (d, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 15H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H).

Preparación 300: (1S,2S)-1-(dibencilamino)-1-fenilbutan-2-ol



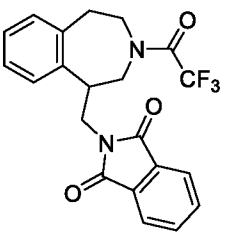
Dietilzinc (1 M en hexanos) (2.930 mL, 2.93 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (S)-2-(dibencilamino)-2-fenilacetaldehído (462 mg, 1.465 mmol) en tolueno (5.86 mL, 1.465 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 h a 0°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con NH_4Cl (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0-20% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 0.478 mmol, 33% de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.51 - 7.28 (m, 10H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 4.48 (s, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 1H), 0.86 (t, 3H).

Preparación 301: clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-fenilbutan-2-ol



Una mezcla de (1S,2S)-1-(dibencilamino)-1-fenilbutan-2-ol (174 mg, 0.504 mmol) y paladio sobre carbono (Tipo 39L, 10 %) (20 mg, 9.40 µmol) en MeOH (5 mL, 124 mmol) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración y se reemplazó con catalizador nuevo y la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 3 h. Se añadió una porción de HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.252 mL, 1.007 mmol) y la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (12 mL). La mezcla de reacción se hidrogenó en el H-Cube (Pd/C al 10 %, 30x4 mm, 20 bar, 60°C, 1 mL/min) en flujo continuo durante 2 h. Se añadió HCl (2 M en dietil éter) (0.504 mL, 1.007 mmol) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite amarillo. La evaporación repetida del dietil éter proporcionó el compuesto del título (70 mg, 0.330 mmol, 66% de rendimiento) como una espuma amarilla. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.43 (s, 3H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

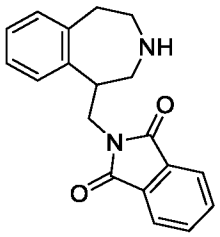
Preparación 302: 2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona



Se añadió DIAD (74.0 µl, 0.381 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(1-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona (preparación 154) (80 mg, 0.293 mmol), ftalimida (56.0 mg, 0.381 mmol) y trifenilfosfina (100 mg, 0.381 mmol) en THF (2.9 mL) y la solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se redujeron al vacío para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-100% en isohexano) para proporcionar el compues-

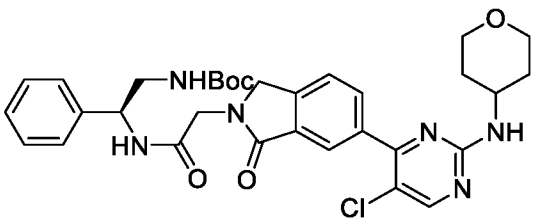
to del título (90 mg, 46%) como un sólido blanco. LC-MS : [M+H]+ = 403.

Preparación 303: 2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona



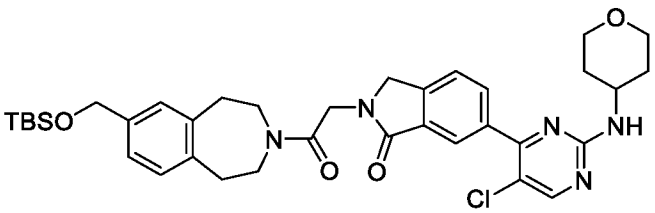
Se disolvió 2-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona (90 mg, 0.224 mmol) en metanol (941 µl) y se trató con NaOH 2M (224 µl, 0.447 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido acético (38.4 µl, 0.671 mmol) y la reacción se diluyó con MeOH (4 ml) y después se cargó en una columna empaquetada con SCX (2 g). La columna se lavó con MeOH y el producto eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-(((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)carbamoil)benzoico (56 mg, 0.173 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido incoloro, que se disolvió en HCl 4M en dioxano (1678 µl, 6.71 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se cargó en una columna empaquetada con SCX (2 g). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 42%) como un sólido incoloro. LC-MS : [M+H]+ = 307.

Preparación 304: (S)-(2-(2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamido)-2-feniletil)carbamato de terc-butilo



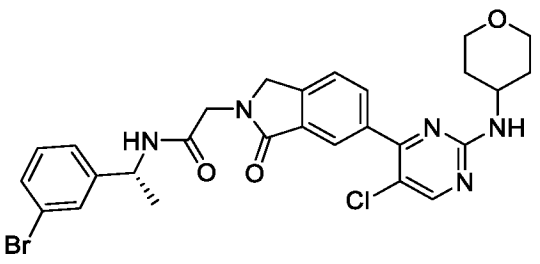
Se añadió DIPEA (0.036 ml, 0.209 mmol) seguido de HATU (0.079 g, 0.209 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (0.08 g, 0.199 mmol) y (2-amino-2-feniletil)carbamato de (S)-terc-butilo (0.049 g, 0.209 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.112 g, 91 %) como cristales incoloros. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso.

Preparación 305: 2-(2-(7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)-2-oxoetil)-6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)isoindolin-1-ona



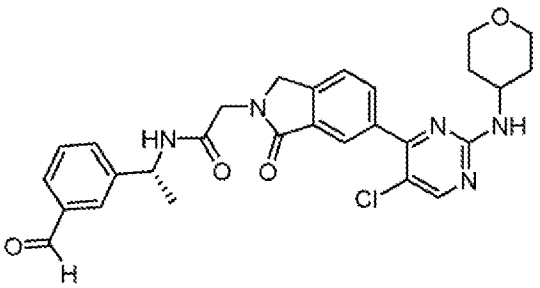
Se añadió trietilamina (69.2 µl, 0.496 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (50 mg, 0.124 mmol), 7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (45 mg, 0.154 mmol) y HATU (51.9 mg, 0.137 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió agua (15 mL). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (15 mL). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 50-100 % en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (46 mg, 54 %) como una espuma incolora. LC-MS : [M+H]+ = 676.

Preparación 306: (R)-N-(1-(3-bromofenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida



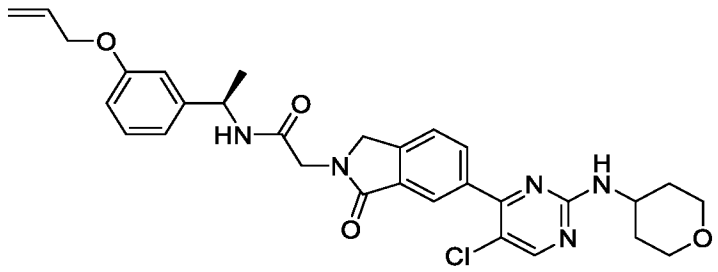
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 405. LC-MS : [M+H]+ = 584.

Preparación 307: (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-formilfenil)etil)acetamida



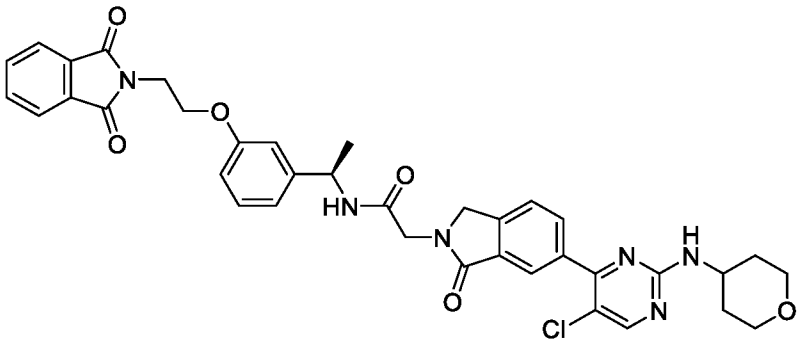
Un recipiente de microondas se cargó con (R)-N-(1-(3-bromofenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida (58.5 mg, 0.1 mmol), 3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-carbaldehído 1,1-dióxido (31.7 mg, 0.150 mmol), carbonato de sodio (10.60 mg, 0.100 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.674 mg, 3.00 µmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (1.919 mg, 4.50 µmol). Se tapó el recipiente y se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3 x). Se añadió trietilsilano (31.9 µl, 0.200 mmol) en DMF desgasificado (0.8 ml) (esparcida con nitrógeno durante 10 minutos) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 18 %) como un sólido blanco. LC-MS : [M+H]+ = 534.

Preparación 308: (R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida



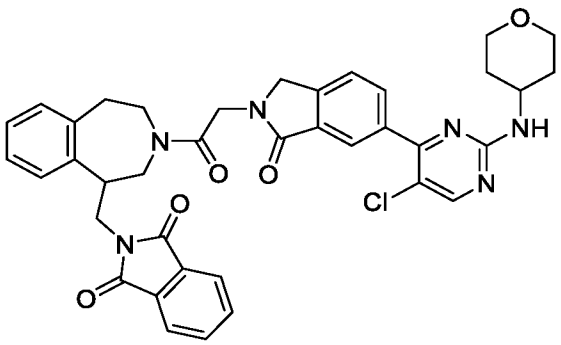
Una solución de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-hidroxifenil)etil)acetamida (100 mg, 0.192 mmol), carbonato de potasio (132 mg, 0.958 mmol) y bromuro de alilo (49.7 µl, 0.575 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (2 mL) y EtOAc (2 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0-100 % en isohexano) proporcionó el compuesto del título (51 mg, 45%) como un cristal incoloro. LCMS: [M+H]+ = 562.

Preparación 309: (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)fenil)etil)acetamida



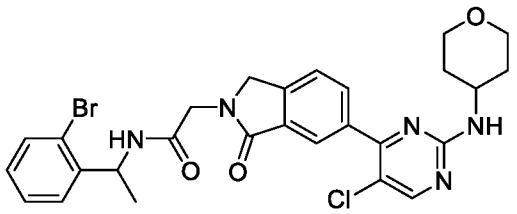
Se añadió DIAD (44.7 µl, 0.230 mmol) gota a gota a una solución de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-hidroxifenil)etil)acetamida (100 mg, 0.177 mmol), ftalimida (33.8 mg, 0.230 mmol) y trifenilfosfina (60.2 mg, 0.230 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua (4 mL) y EtOAc (4 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (4 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, (NH_3 al 1 % en MeOH) al 1-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (50 mg, 40 %) como un cristal incoloro. LCMS: [M+H]+ = 695.

Preparación 310: 2-((3-(2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona



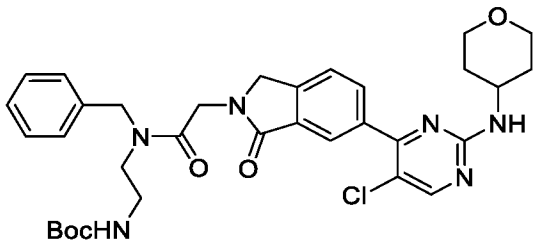
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 548. LC-MS : [M+H]+ = 691.

Preparación 311: N-(1-(2-bromofenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida



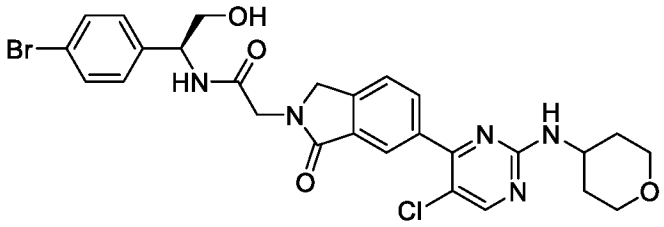
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 553 (H2O/HCl 1M). LC-MS : [M+H]+ = 584.

Preparación 312: (2-(N-bencil-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo



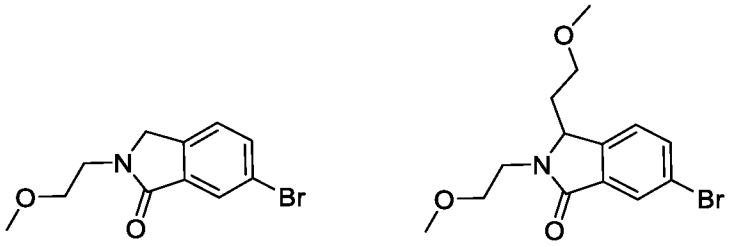
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 548. LC-MS : [M+Na]+ = 657.

Preparación 313: (S)-N-(1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida



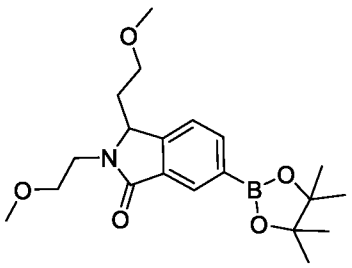
Se añadió HATU (614 mg, 1.614 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (500 mg, 1.241 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-bromofenil)etano (407 mg, 1.614 mmol) y trietilamina (0.865 mL, 6.21 mmol) en DMF (8 mL, 103 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y el precipitado blanco resultante se filtró y se secó en reposo. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (560 mg, 68 %) como un sólido incoloro. LCMS: [M+H]+ = 600.

Preparación 314: Mezcla de 6-bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona y 6-bromo-2,3-bis(2-metoxietil)isoindolin-1-ona



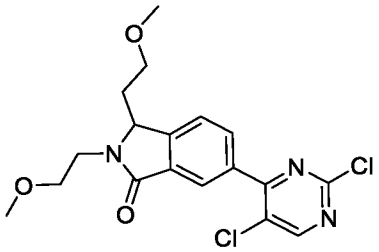
Se añadió hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral) (0.113 g, 2.83 mmol) a una solución agitada de 6-bromoisoindolin-1-ona (0.5 g, 2.358 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0.277 ml, 2.83 mmol) en DMF (12 mL) bajo nitrógeno a 0°C. La solución naranja resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se paró con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna GRACE de 24 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) para proporcionar una mezcla de 6-bromo-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona (549 mg, 62.9 %) y 6-bromo-2,3-bis(2-metoxietil)isoindolin-1-ona como un aceite amarillo (relación de ~3:1 mediante análisis de LCMS y RMN). La purificación adicional mediante cromatografía (SiO_2, columna GRACE de 24 g, MeOH al 0-10 % en DCM) no mejoró la relación de productos, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: $[M+H]^+$ = 270 y 328.

Preparación 315: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-bis(2-metoxietil)isoindolin-1-ona



Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 63. LCMS: $[M+H]^+$ = 396

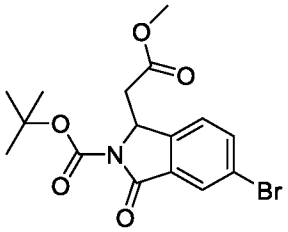
Preparación 316: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2,3-bis(2-metoxietil)isoindolin-1-ona



Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 57 excepto que se utilizó SPhos-Pd G3 en lugar de $Pd(PPh_3)_4$ en el segundo paso. En el segundo paso, se añadió 1% mol de catalizador después de 3 h y la mezcla se agitó durante 3 días más a 50°C. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía (columna de 80 g, EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) para proporcionar 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona (225 mg, 0.632 mmol, 32.0% de rendimiento) como una goma amarillo pálido y el compuesto del título (120 mg, 15.4%) como una goma naranja/marrón. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LMCS: $[M+H]^+ = 396$

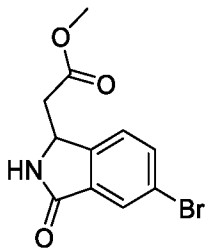
Nota: el producto se obtuvo con un 70% de pureza y estaba contaminado con 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1-ona.

Preparación 317: 5-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo



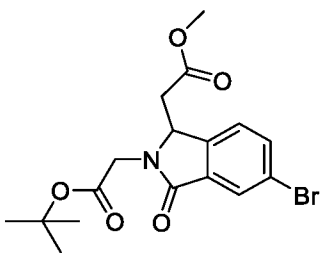
Se preparó a partir de 6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (preparación 20) y 2-bromoacetato de metilo usando un procedimiento similar a la Preparación 28. LCMS : [M-Boc]+ = 286.

Preparación 318: 2-(5-bromo-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo



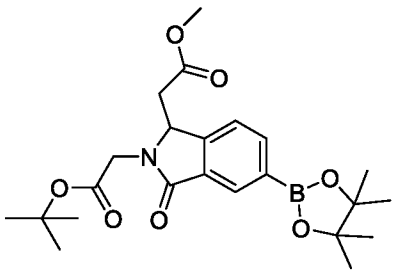
Se añadió HCl (4 M en dioxano) (8.69 ml, 34.7 mmol) gota a gota a 0°C a 5-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (890 mg, 2.316 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se formó el azeótropo con MeCN (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 2.126 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS : [M-tBu]+ = 284.

Preparación 319: 2-(5-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



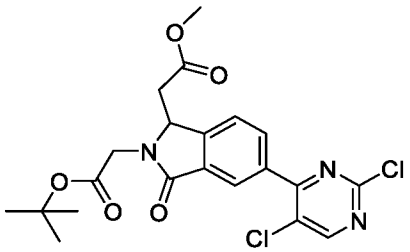
Se preparó a partir de 2-(5-bromo-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo usando un procedimiento similar a la preparación 1 (H2O). LCMS : [M+Na]+ = 420.

Preparación 320: 2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



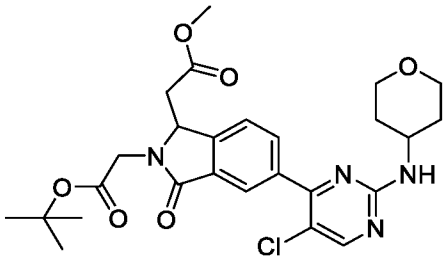
Se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo usando un procedimiento similar a la Preparación 84. LCMS : [M-tBu]+ = 446.

Preparación 321: 2-(5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



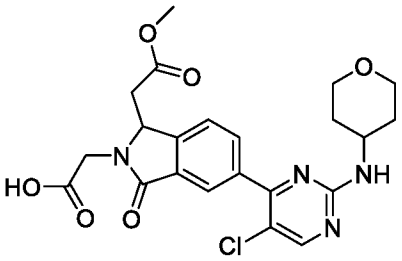
Se preparó a partir de 2-(5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo usando un procedimiento similar a la Preparación 53. LC-MS : [M-tBu]+ = 410.

Preparación 322: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



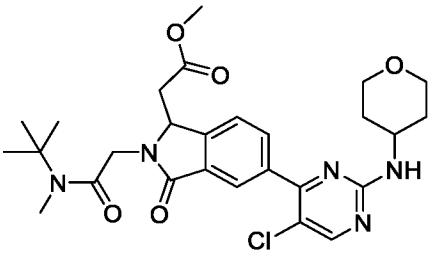
Una solución de 2-(5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (630 mg, 1.081 mmol), oxan-4-amina (134 µl, 1.297 mmol) y DIPEA (378 µl, 2.162 mmol) en etanol (5404 µl, 1.081 mmol) se calentó hasta 85°C y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinaron se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-100 % en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 61.0%) como un sólido incoloro. LCMS : [M+H]+ = 531.

Preparación 323: ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acético



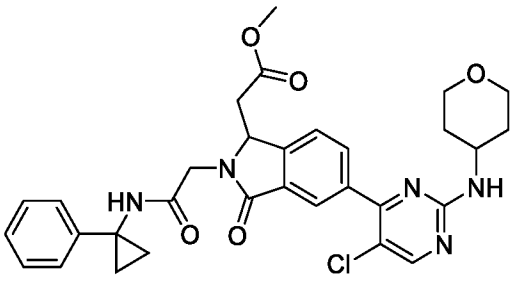
Una solución de 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (350 mg, 0.593 mmol) en DCM (6 ml, 93 mmol) y TFA (2.194 ml, 28.5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h después se concentró al vacío. El residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 5 mL) y acetonitrilo (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (315 mg, 98%) como un sólido blanco. LCMS : [M+H]+ = 475

Preparación 324: 2-(2-(2-(terc-butil(metil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo



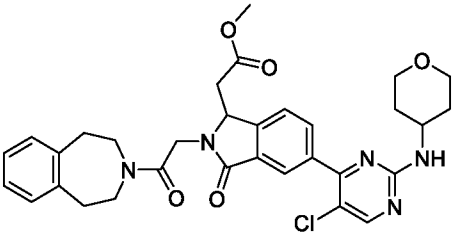
Se preparó a partir del ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acético usando un procedimiento similar al Ejemplo 407. LCMS : [M+H]+ = 544.

Preparación 325: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-fenilciclopropil)amino)etil)isoindolin-1-il)acetato de metilo



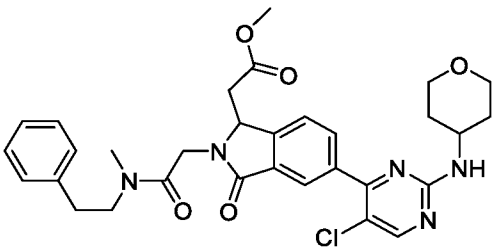
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 547. LCMS : [M+H]+ = 590.

Preparación 326: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etil)isoindolin-1-il)acetato de metilo



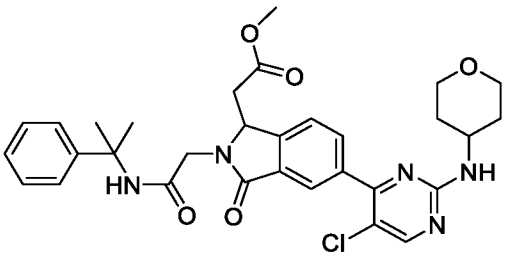
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 547. LCMS : [M+H]+ = 604.

Preparación 327: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(metil(fenetil)amino)-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo



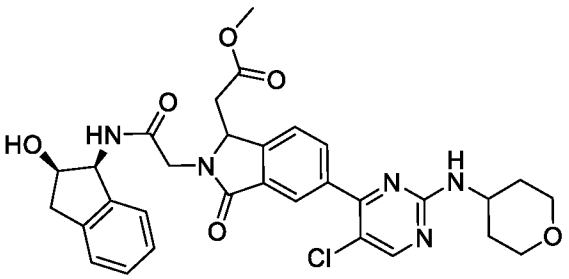
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 552. LCMS : [M+H]+ = 592.

Preparación 328: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((2-fenilpropan-2-il)amino)etil)isoindolin-1-il)acetato de metilo



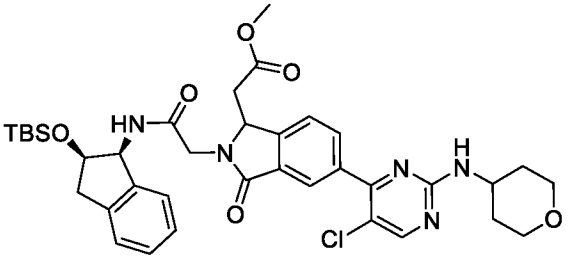
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 552. LCMS : [M+H]+ = 592.

Preparación 329: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo



Se añadió HATU (0.576 g, 1.516 mmol) a una solución helada del ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-2-il)acético(0.5 g, 1.011 mmol), (1S,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (0.166 g, 1.112 mmol) y trietilamina (0.423 ml, 3.03 mmol) en DMF (10 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar el compuesto del título (472 mg, 74.0%) como un sólido rosa pálido. LCMS: [M+H]+ = 606.

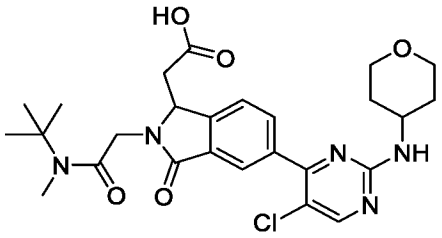
Preparación 330: 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-oxoetil) -5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo



TBSCl (0.222 g, 1.473 mmol) en DCM (3 mL) se añadió a una solución agitada de 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo (0.465 g, 0.737 mmol), DMAP (9.00 mg, 0.074 mmol) y trietilamina (0.205 ml, 1.473 mmol) en DCM (4.4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron porciones

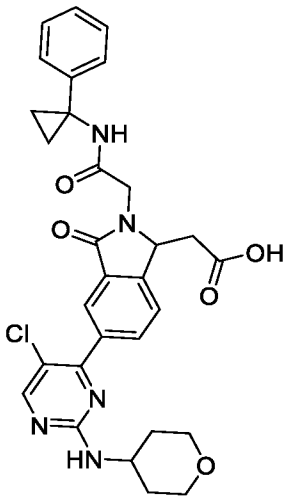
adicionales de DMAP (9.00 mg, 0.074 mmol), trietilamina (0.205 ml, 1.473 mmol) y TBSCl (0.555 g, 3.68 mmol) en DCM (1 mL) y la agitación continuó durante la noche. Se añadió TBSCl (1.110 g, 7.37 mmol) en DCM (1 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (257 mg, 46.5%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: [M+H]+ = 720.

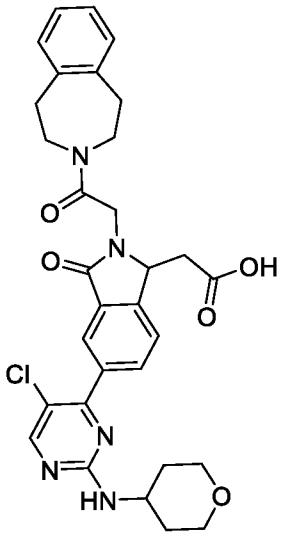
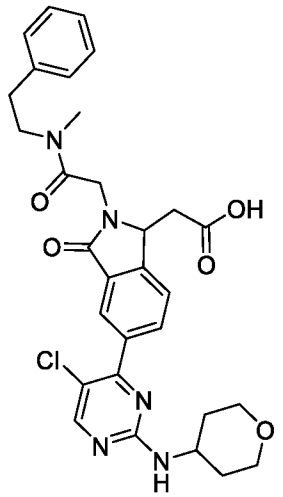
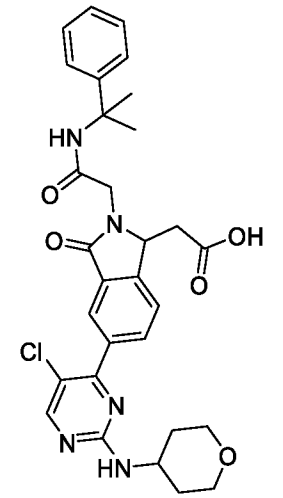
Preparación 331: ácido 2-(2-(2-(terc-butil(metil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acético

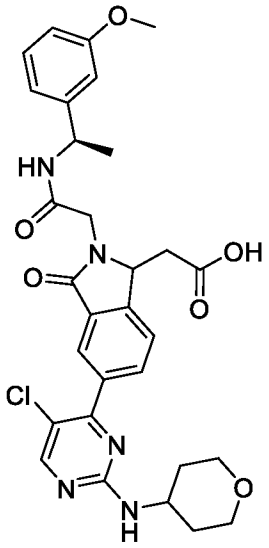
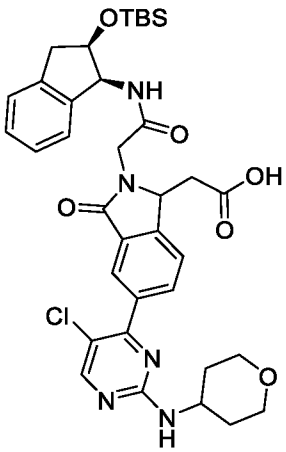


Se añadió LiOH 1 M (0.202 ml, 0.202 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(2-(terc-butil(metil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo (100 mg, 0.184 mmol) en THF (2.4 ml, 29.3 mmol) / agua (0.8 ml, 44.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (5 ml) y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH ~3. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 79%) como un sólido incoloro. LCMS : [M+H]+ = 530.

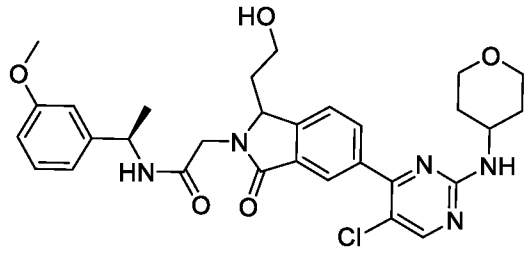
Se preparó usando un procedimiento análogo a la preparación 331 a partir del éster carboxílico adecuado. El éster precursor utilizado en la Preparación 336 se puede preparar mediante métodos análogos a los establecidos en las Preparaciones 321 a 330 anteriores.

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
332		ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-fenilciclopropil)amino) etil)isoindolin-1-il)acético	576

333		ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etil)isoindolin-1-il)acético	590
334		ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(metil (fenetil)amino)-2-oxoetil)-3-oxo isoindolin-1-il)acético	578
335		ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((2-fenilpropan-2-il)amino) etil)isoindolin-1-il)acético (1399-87)	578

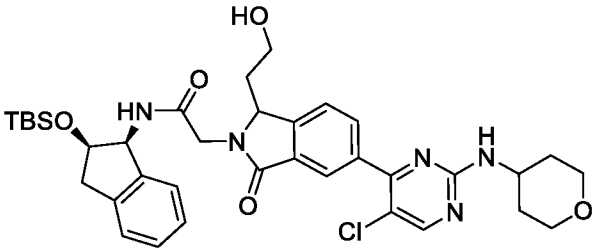
336		ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)-2-oxo etil)-3-oxoisoindolin-1-il)acético	594
337		ácido 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acético	706

Preparación 338: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxietil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida



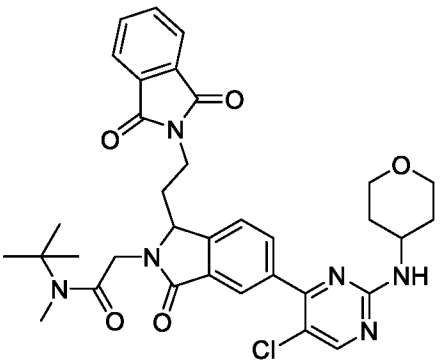
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 601. LC-MS : [M+H]+ = 580. Este compuesto también aparece en el Ejemplo 700 a continuación.

Preparación 339: N-((1S,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxietil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 601. LC-MS : [M+H]+ = 692.

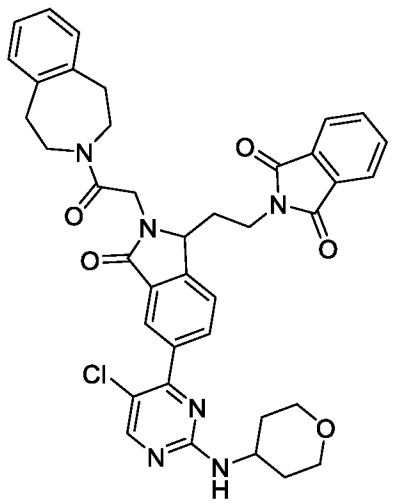
Preparación 340: N-(terc-butil)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-metilacetamida

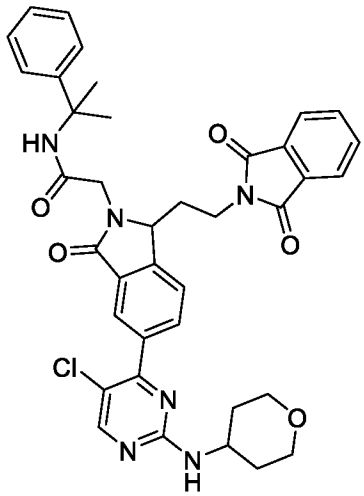
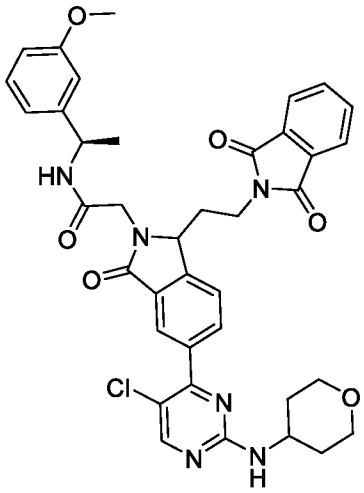
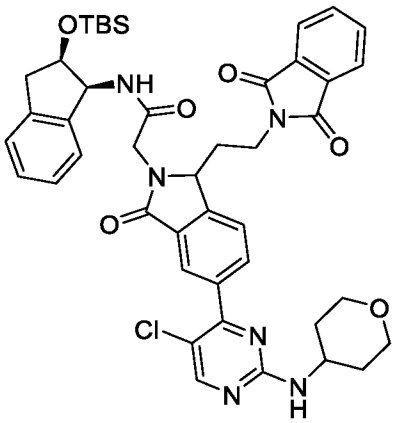


Se añadió DIAD (24.49 µl, 0.126 mmol) gota a gota a una solución agitada de N-(terc-butil)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxietil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-metilacetamida (ejemplo XX) (50 mg, 0.097 mmol), ftalimida (18.53 mg, 0.126 mmol) y trifenilfosfina (33.0 mg, 0.126 mmol) en THF (953 µl). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se diluyó con EtOAc (10 mL). Se añadió agua (10 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se redujo al vacío para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 76%) como un sólido blanco.

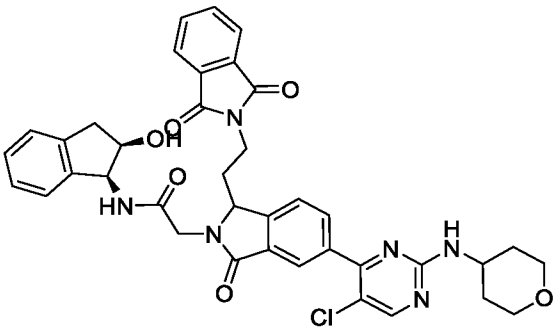
Preparaciones 341-345

Se prepararon usando un procedimiento análogo a la preparación 340 a partir del alcohol adecuado.

Preparación	Estructura	Nombre	MS: $[M+H]^+$
341		2-(2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepin-3-il)etil) isoindolin-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona	705

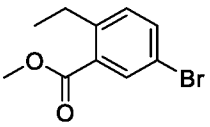
342		2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-fenil propan-2-il)acetamida (1427-19)	693
343		2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida	709
344		N-((1S,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetamida	821

Preparación 345: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida



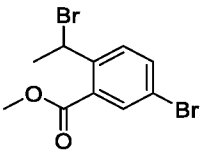
Se añadió HCl (4.0 M en dioxano) (74.0 µl, 0.296 mmol) a una solución agitada de N-((1S,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)acetamida (81 mg, 0.059 mmol) en dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 57.4 %) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]+ = 707.

Preparación 346: 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo



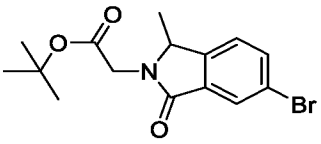
Una mezcla de 5-bromo-2-yodobenzoato de metilo (5.0 g, 14.67 mmol) y $PdCl_2(dppf)_2$ (0.107 g, 0.147 mmol) en THF (30 mL) se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3), después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió en hielo y se añadió DIETILZINC (1.0 M en hexano) (8.07 ml, 8.07 mmol) cuidadosamente durante 15 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M enfriado con hielo (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro (4.1 g). El producto bruto se disolvió en EtOAc (5 mL) y se añadió iso-hexano (100 mL). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h y el precipitado resultante se filtró a través de una almohadilla de sílice, lavando con EtOAc al 5%/iso-hexano (200 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo (3.89 g, 54.6%) como un aceite naranja pálido (3.89 g). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 7.94 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.15 (1H, dd), 3.89 (3H, s), 2.93 (2H, q), 1.21 (3H, t). (nota: el producto se obtuvo como una mezcla -1:1:0.5 con material de partida y material de partida sin yodo tal y como se muestra mediante RMN).

Preparación 347: 5-bromo-2-(1-bromoetil)benzoato de metilo



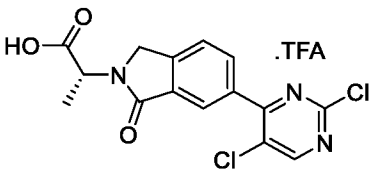
Se añadieron peróxido de benzoílo (75% en peso, resto de agua) (0.129 g, 0.400 mmol) y NBS (1.709 g, 9.60 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo (3.89 g, 8.00 mmol) en $CHCL_3$ (80 ml, 8.00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron porciones adicionales de peróxido de benzoílo (75% en peso, resto de agua) (0.026 g, 0.080 mmol) y NBS (0.427 g, 2.400 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (100 mL), Na_2SO_3 al 10% en peso (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo (4.5 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 120 g, DCM al 0-50 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1.442 g, 55.4%) como un sólido blanco. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 7.98 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.24 (1H, q), 3.93 (3H, s), 2.01 (3H, d).

Preparación 348: 2-(5-bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



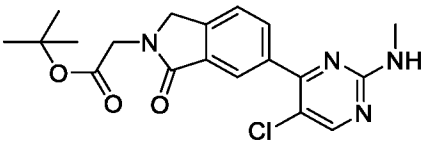
Se añadió DIPEA (1.627 ml, 9.32 mmol) a una suspensión agitada de 5-bromo-2-(1-bromoetil)benzoato de metilo (1.0 g, 3.11 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo (0.781 g, 4.66 mmol) en MeCN (31.1 ml, 3.11 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C y se agitó bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se absorbió en EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 1 M (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo (954 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-50 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (627 mg, 55.2%) como un aceite amarillo pálido. LCMS: [M+Na]+ = 362.

Preparación 349: sal del ácido trifluoroacético de ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico.



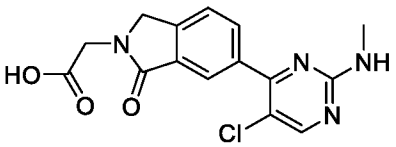
Se preparó a partir de (2R)-2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo (preparación 94) usando un procedimiento similar a las preparaciones 9 y 19. LCMS: [M+H]+ = 352.

Preparación 350: 2-(6-(5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo



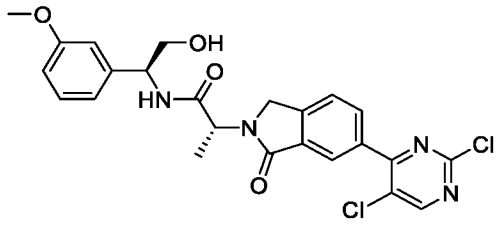
Se añadió DIPEA (486 µl, 2.78 mmol) a una solución agitada de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (280 mg, 0.696 mmol) y clorhidrato de metilamina (94 mg, 1.392 mmol) en dioxano (1.8 mL) y etanol (1.8 mL). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 80°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 0.586 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS : [M+H]+ = 389.

Preparación 351: ácido 2-(6-(5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acético



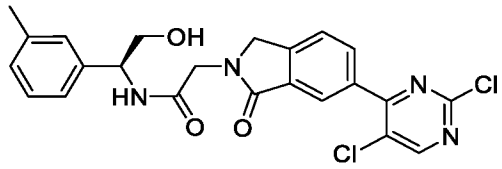
Se añadió TFA (879 µl, 11.41 mmol) a una solución agitada de 2-(6-(5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (224 mg, 0.570 mmol) en DCM (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una porción adicional de TFA (439 µl, 5.70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 3 mL) y MeCN (3 x 3 mL) para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 112%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS : [M+H]+ = 333. (nota: el producto podría ser la sal de TFA).

Preparación 352: ((R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida



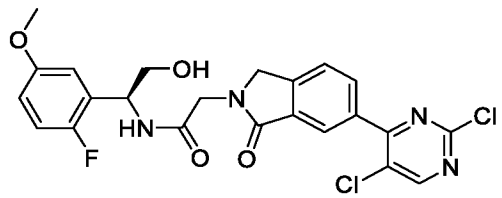
Se añadieron DIPEA (0.982 ml, 5.62 mmol) y HATU (1051 mg, 2.76 mmol) a una solución agitada de ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (660 mg, 1.874 mmol), y clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etanol (420 mg, 2.061 mmol) en acetonitrilo (5 ml, 1.874 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 100%) para proporcionar el compuesto del título (728 mg, 71.3%) como un sólido color crema. LCMS: [M+H]+ = 501.

Preparación 353: (S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)etil) acetamida.



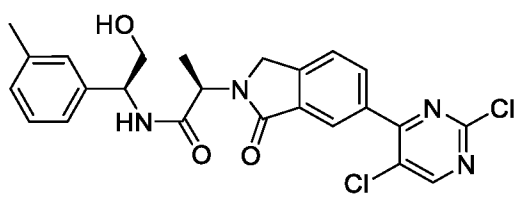
Una solución de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (1.5 g, 3.80 mmol) en 1:1 DCM:TFA (15 mL) se agitó bajo nitrógeno durante 2h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno, después Et_2O para proporcionar el ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acético (1.287 g, 3.81 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso. Se añadió HATU (0.295 g, 0.776 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acético (0.25 g, 0.739 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (0.146 g, 0.776 mmol) y DIPEA (0.387 ml, 2.218 mmol) en DMF (2.5 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto se extrajo con EtOAc. El precipitado que se formó en el extracto orgánico se filtró y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título (0.18 g, 51.7%) como un sólido blanco. El filtrado se lavó con NaHCOs, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío para proporcionar un segundo lote del compuesto del título (0.17 g, 048.8%). Los productos se utilizaron sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso.

Preparación 354: ((S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)acetamida



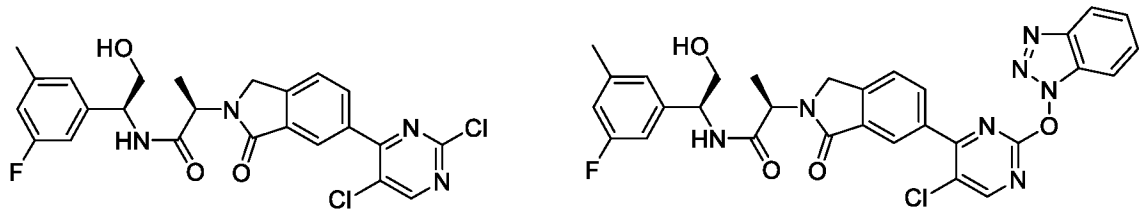
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 353.

Preparación 355: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil) propanamida



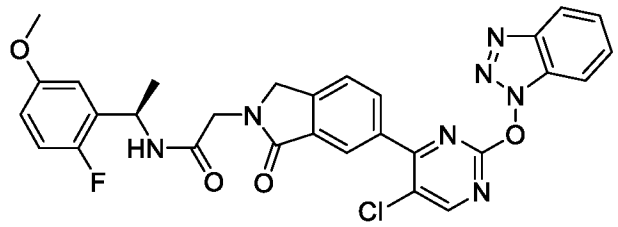
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 353.

Preparación 356: Mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil)propanamida y (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil)propanamida (3:2)



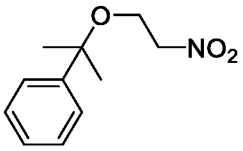
Se añadió TBTU (0.096 g, 0.298 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (0.1 g, 0.284 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metilfenil)etanol (0.061 g, 0.298 mmol) y DIPEA (0.149 ml, 0.852 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 2h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, $NaHCO_3$, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el bruto. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso. (nota: la relación de componentes se estimó a partir del análisis de LCMS de la mezcla de reacción, que mostró la formación de una mezcla 3:2).

Preparación 357: (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil)acetamida



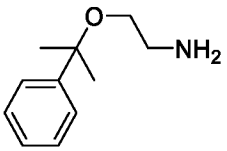
Una mezcla del ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acético (0.1 g, 0.296 mmol), el clorhidrato de (R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etanamina (0.067 g, 0.325 mmol), TBTU (0.114 g, 0.355 mmol) y DIPEA (0.207 ml, 1.183 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y la solución se lavó de manera secuencial con HCl 1M (15 mL), NaHCOs (15 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La solución orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (147 mg, 77%) como un sólido marrón pálido. LC-MS : [M+H]+ = 588. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. (nota: el producto contenía ~7% de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil)acetamida (LCMS)).

Preparación 358: (2-(2-nitroetoxi)propan-2-il)benceno



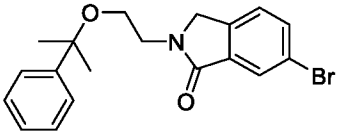
Se añadió 2-nitroetanol (1.0 mL, 13.95 mmol) seguido por TFA (0.100 mL, 1.298 mmol) a una solución agitada de 2-fenilpropan-2-ol (1.0 g, 7.34 mmol) en DCM (5.0 mL, 78 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró al vacío. Los residuos formaron los azeótropos con MeOH (3 x 20 mL) para proporcionar el producto bruto como un aceite amarillo pálido (2.16 g), que se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, EtOAc al 0-50 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (764mg, 35.8%) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 1.56 (s, 6H).

Preparación 359: 2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etan-1-amina



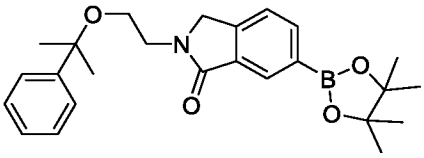
Una solución de cloruro de amonio (0.214 g, 4.00 mmol) en agua (3.5 mL, 194 mmol) se añadió a una suspensión de (2-(2-nitroetoxi)propan-2-il)benceno (0.764 g, 2.63 mmol) e hierro (1.47 g, 26.3 mmol) en etanol (17.0 mL, 291 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 135 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita (lavando con EtOH). El filtrado se concentró a presión reducida. Se dividió el residuo entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 8 mediante la adición de NaHCOs acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (158 mg, 98%). 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 7.8, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (s (br), 2H), 2.90 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H).

Preparación 360: 6-bromo-2-(2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etil)isoindolin-1-ona



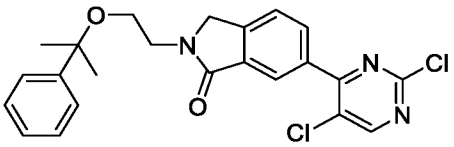
Se preparó a partir de 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo y 2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etan-1-amina usando un procedimiento similar a la preparación 73. En el caso, el producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-50 % en isohexanos) LC-MS : [M+Na]+ = 396.

Preparación 361: 2-(2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona



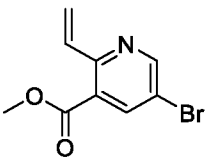
Se preparó a partir de 6-bromo-2-(2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etil)isoindolin-1-ona usando un procedimiento similar a la preparación 84. LC-MS : [M+Na]+ = 444.

Preparación 362: 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etil)isoindolin-1-ona



Se preparó a partir de 2-(2-((2-fenilpropan-2-il)oxi)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona usando un procedimiento similar a la preparación 90. LC-MS : [M+Na]+ = 464.

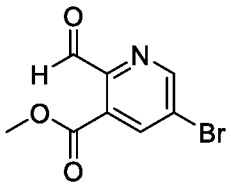
Preparación 363: 5-Bromo-2-formilnicotinato de metilo



Se añadió trietilamina (6.12 ml, 43.9 mmol) a una suspensión agitada de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (10.0 g, 39.9 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (5.88 g, 43.9 mmol) en etanol (200 ml, 39.9 mmol). El sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). Se añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (0.584 g, 0.798 mmol) y el

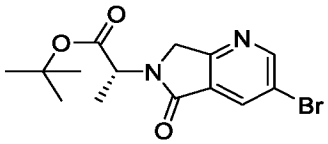
sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó bajo nitrógeno durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró y se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 220 g, EtOAc al 0-20 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (4.993 g, 20.42 mmol, 51.1% de rendimiento) como un sólido verde pálido. LCMS: [M+H]+ = 242.

Preparación 364: 5-Bromo-2-formilnicotinato de metilo



Una mezcla de ozono/oxígeno se burbujeó a través de una solución agitada de 5-bromo-2-vinilnicotinato de metilo (1.0 g, 4.13 mmol) en DCM (41.3 ml, 4.13 mmol) enfriada a -78°C. Después de 5 minutos, la solución se volvió azul. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que la solución pasó de negro a amarillo, después se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo (0.917 ml, 12.39 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-bromo-2-formilnicotinato de metilo (718 mg, 64.1%) como una goma marrón pegajosa. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 10.27 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 3.98 (s, 3H).

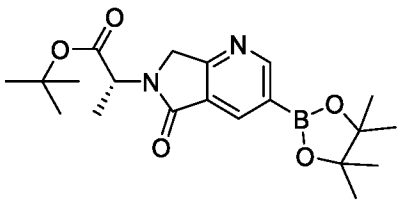
Preparación 365: (R)-2-(3-bromo-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)propanoato de terc-butilo



Procedimiento A: Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6. LCMS: [M+H]+ = 341.

Procedimiento B: Se añadió DIPEA (0.382 mL, 2.189 mmol) a una solución agitada del clorhidrato de 2-aminopropanoato de (R)-terc-butilo (0.398g, 2.189 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadirla a una solución agitada de 5-bromo-2-formilnicotinato de metilo (539 mg, 1.988 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (633 mg, 2.99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con NaHCOs (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido marrón (700 mg). El producto bruto se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (277 mg, 0.804 mmol, 40.4% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: [M+H]+ = 341.

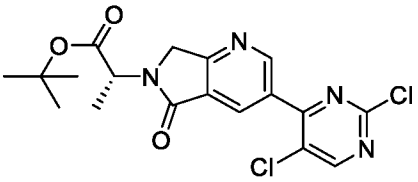
Preparación 366: (R)-2-(5-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)propanoato de terc-butilo



Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 86. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 0-50 % en iso-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1.653 g, 99%) como un sólido blanquecino. LC-MS: $[M-C_8H_{10}]^+$ =307.

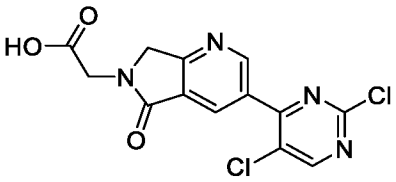
Preparación 367: (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il) propanoato

de terc-butilo



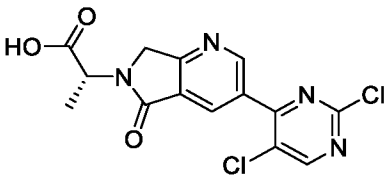
Se preparó usando un procedimiento similar a la Preparación 53. LCMS: [M+H]+ = 409.

Preparación 368: ácido 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético



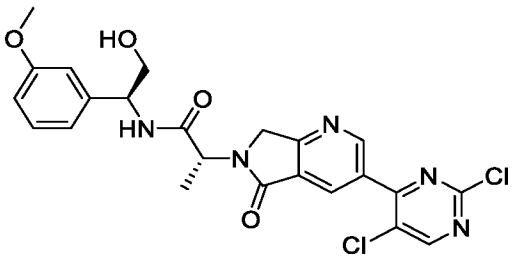
Se añadió TFA (4.0 mL, 51.9 mmol) a una solución de 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de terc-butilo en bruto (0.989 g, 2.002 mmol) en DCM (20.0 mL, 311 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró al vacío. El residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 30 mL) y después se secó en un horno de vacío durante la noche. LCMS: [M+H]+ = 339.

Preparación 369: ácido (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il) propanoico



Una solución de 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de (R)-terc-butilo (Preparación 367, 0.38 g, 0.928 mmol) en 1:1 DCM:TFA (5 mL) se agitó durante 3h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno. El residuo se trituró con Et_2O y la suspensión resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.418 g, 0.929 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. Los productos se utilizaron sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

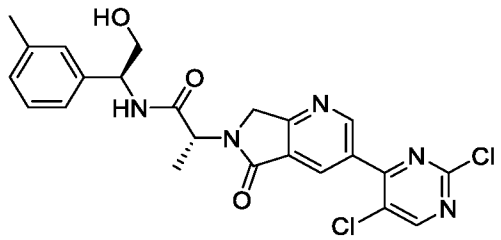
Preparación 370: (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida



Una solución de 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de (R)-terc-butilo (0.35 g, 0.855 mmol) en 1:1 DCM:TFA (5 mL) se agitó durante 2.5h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno. El residuo se trituró con una mezcla ~5:1 Isohexano:Et_2O y el precipitado resultante se filtró, se lavó con Isohexano y se secó a succión para proporcionar el ácido (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (0.206 g, 53.5%) como un sólido blanco. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se suspendió en Et_2O. La suspensión se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el ácido (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (0.044 g, 0.125 mmol, 14.57% de rendimiento) como un sólido blanco. Los productos se

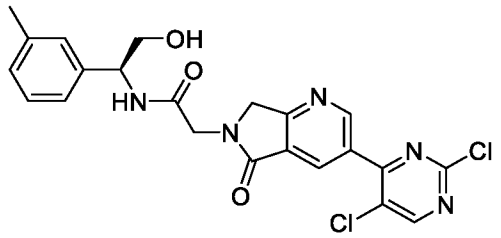
utilizaron sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso. Se añadió HATU (0.133 g, 0.350 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (0.15 g, 0.333 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etanol (0.071 g, 0.350 mmol) y DIPEA (0.180 ml, 1.033 mmol) en DMF (1.5 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío para proporcionar (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida en bruto (0.160 g, 96%). El producto se usó sin purificación y caracterización adicional en el siguiente paso.

Preparación 371: (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida



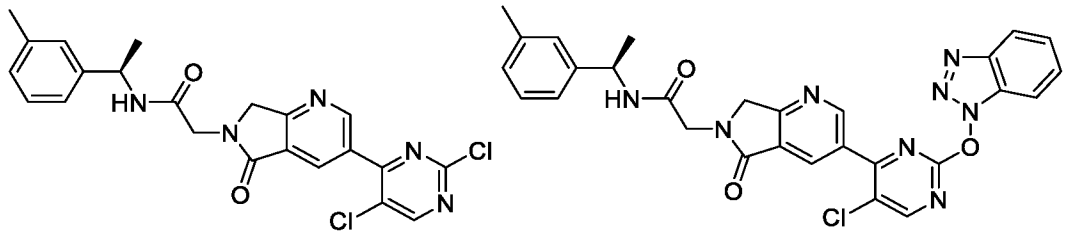
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 370.

Preparación 372: (S)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)acetamida



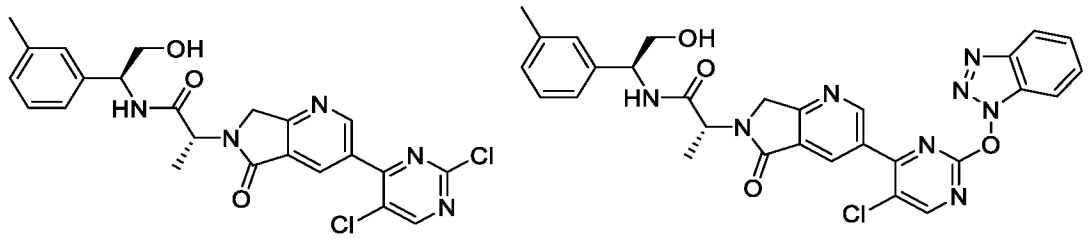
Se añadió HATU (83 mg, 0.219 mmol) a una solución enfriada en hielo del ácido 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acético (62 mg, 0.146 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (30.2 mg, 0.161 mmol) y trietilamina (61.2 µl, 0.439 mmol) en DMF (1.4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo/marrón (80 mg, 94%). El producto bruto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 472.

Preparación 373: Mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(1-(m-tolil)etil)acetamida y (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-(1-(m-tolil)etil)acetamida



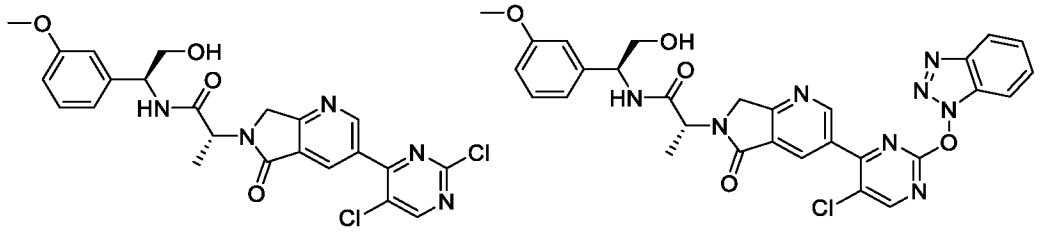
Se añadió TBTU (54.6 mg, 0.233 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acético, TFA (120 mg, 0.212 mmol), el clorhidrato de (R)-1-(m-tolil)etanamina (54.6 mg, 0.318 mmol) y DIPEA (148 µl, 0.847 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4h, después se dividió entre DCM (50 ml) y HCl 1N (50 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con NaHCOs (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar la mezcla del título (~1:1) como una goma. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 456 y 555.

Preparación 374: Mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida con (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (3:2)



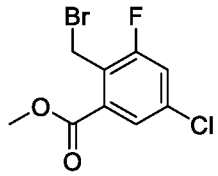
Se añadió TBTU (0.096 g, 0.299 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (0.128 g, 0.284 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (0.056 g, 0.299 mmol) y DIPEA (0.154 ml, 0.881 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 3.5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida en bruto con (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (3:2) (0.149 g, 0.284 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido naranja. El producto se usó sin purificación ni caracterización adicional en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

Preparación 375: Mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida con (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil) propanamida (1:1)



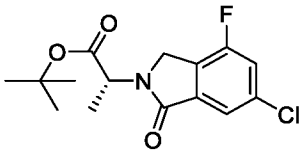
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 374.

Preparación 376: 2-(bromometil)-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo



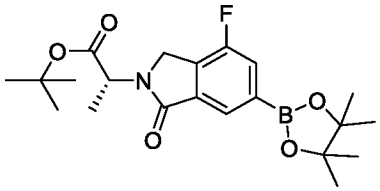
Se añadió NBS (5.30 g, 29.8 mmol) y peróxido de benzoilo (0.401 g, 1.241 mmol) a una solución de 5-cloro-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (5.03 g, 24.83 mmol) en cloroformo (200 mL, 2480 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano (300 mL). El precipitado resultante se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 120 g, DCM al 0-30% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (5.908 g, %) como un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.78 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 3.96 (s, 3H).

Preparación 377: (R)-2-(6-cloro-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



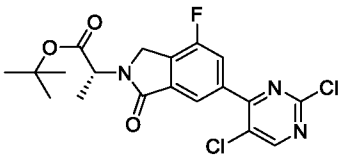
Una mezcla de 2-(bromometil)-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (1.54 g, 5.20 mmol), el clorhidrato de 2-aminopropanoato de (R)-terc-butilo (1.43 g, 7.87 mmol) y DIPEA (3.0 mL, 17.18 mmol) en MeCN (30.0 mL, 574 mmol) se calentó a 75°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y HCl 1 M (30 mL). Se separaron las fases y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un sólido beige pálido (1.52 g). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M-tBu+H]+ = 258.

Preparación 378: (R)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il) propanoato de terc-butilo



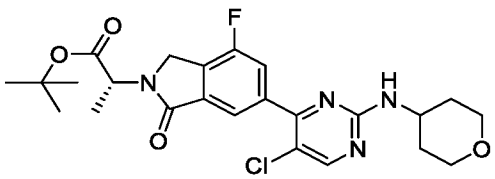
Una mezcla de 2-(6-cloro-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (1.52 g, 4.84 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.47 g, 5.79 mmol) y acetato de potasio (1.44 g, 14.67 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 mL, 117 mmol) se desgasificó (burbujeando nitrógeno) durante 10 minutos a 40°C. Se añadió XPhos Pd G3 (0.054 g, 0.064 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más y después se calentó a 100°C durante 65 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita, lavando con EtOAc (3 x 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto como una goma gris (4.4 g). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24g, EtOAc al 0-50% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (1.98 g, 91%) como un sólido blanquecino. LCMS: [M-tBu+H]+ = 350.

Preparación 379: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



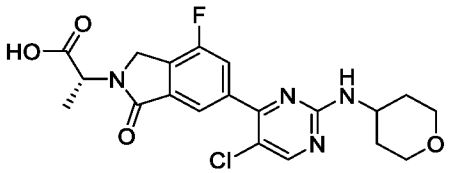
Una mezcla de 2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (1.98 g, 4.40 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.800 mL, 6.98 mmol) y carbonato de potasio (1.23 g, 8.90 mmol) en 1,4-dioxano (12.0 mL, 140 mmol) y agua (4.0 mL, 222 mmol) se desgasificó (burbujeando nitrógeno) a 40°C durante 10 minutos. Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0.250 g, 0.216 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más, después se calentó a 90°C durante 3.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se dividió entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). Se separaron las fases y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24g, EtOAc al 0-50 % en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (1.15 g, 60.1%) como un sólido blanquecino. LCMS: [M-tBu+H]+ = 370.

Preparación 380: (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



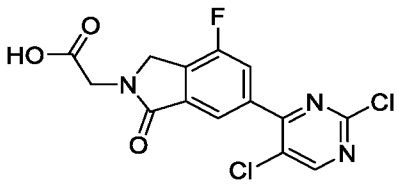
Se añadieron DIPEA (0.370 mL, 2.118 mmol) y oxan-4-amina (0.120 mL, 1.159 mmol) a una mezcla de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (0.298 g, 0.685 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 mL, 58.5 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 21h. Se añadió oxan-4-amina (0.120 mL, 1.159 mmol) y DIPEA (0.370 mL, 2.118 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 h horas más, después se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se secó en un horno de vacío durante 3 días para proporcionar el compuesto del título (0.303 g, 89%) como una goma amarilla. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 491.

Preparación 381: ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico



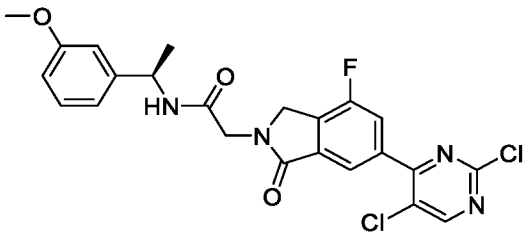
Se añadió TFA (1.0 mL, 12.98 mmol) a una solución agitada de 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (0.303 g, 0.611 mmol) en DCM (5.0 mL, 78 mmol) y la mezcla se agitó durante 22.5h, después se concentró al vacío. El residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 30 mL) para proporcionar el producto bruto que se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar una goma amarilla (347 mg). El producto bruto se trituró con éter (10 mL) y la suspensión resultante se decantó para proporcionar un sólido, que se secó en un horno de vacío durante la noche. El filtrado de éter se combinó con el sólido y se concentró a presión reducida, después se formó el azeótropo con MeCN (3 x 10 mL) y se secó en el horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (279 g, 95%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]+ = 435.

Preparación 382: ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acético



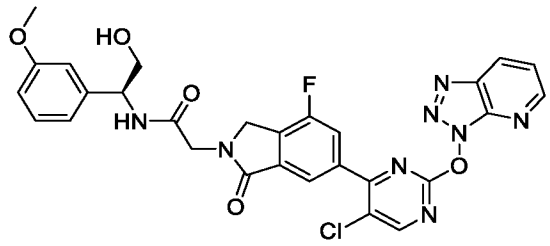
Una solución agitada de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de terc-butilo (390 mg, 0.918 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se absorbió en tolueno (3x 10 ml) y se evaporó para proporcionar el ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acético (356 mg, 0.910 mmol, 99% de rendimiento) como una espuma color crema. LCMS: [M+H]+ = 356.

Preparación 383: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-metoxifenil)etil) acetamida



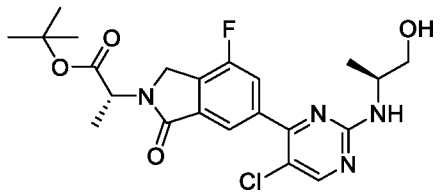
Una solución agitada del ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acético (100 mg, 0.281 mmol), (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (48 mg, 0.317 mmol) y trietilamina (0.117 ml, 0.842 mmol) en DMF (1 ml) se enfrió en un baño de hielo, se trató con T3P (solución al 50% en acetato de etilo, 0.25 ml, 0.424 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La solución se diluyó agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $KHSO_4$ 1M (5 ml) seguido de NaHCOs (5 ml), salmuera (2x 5 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 89%) como un sólido color crema. LCMS: [M+H]+ = 489.

Preparación 384: (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida



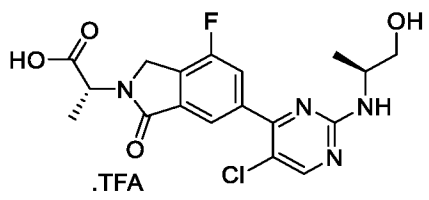
Una solución agitada del ácido 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acético (100 mg, 0.281 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etanol (69 mg, 0.339 mmol) y DIPEA (0.196 ml, 1.123 mmol) en DMF (2 ml) se trató con HATU (117 mg, 0.309 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 1M (10 ml), NaHCOs (10 ml), salmuera (2x 10 ml), después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (~ 5 ml), se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 50-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 35.4%). LCMS: [M+H]+ = 605.

Preparación 385: ((R)-2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



Una solución agitada de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0.235 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (27 mg, 0.359 mmol) y base de Hunig (102 µl, 0.586 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 70°C (baño) durante la noche. El LC/MS mostró que la mezcla contenía en mayor parte el producto requerido y un 14% del material de partida. La solución se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio 1M (5 ml) seguido de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y después salmuera (5 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó en cartucho de sílice de graceresolv de 12 g, usando un gradiente de 50 a 100% de acetato de etilo en isohexano como eluyente para proporcionar 2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (67 mg, 0.138 mmol, 59.0% de rendimiento). LCMS: [M+H]+ = 465.

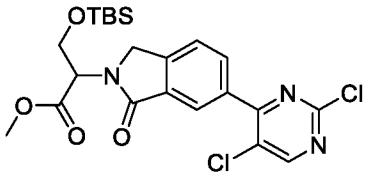
Preparación 386: trifluoroacetato del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico.



Una solución agitada de 2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (65 mg, 0.140 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con TFA

(4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se absorbió en tolueno (3x 5 ml) y se evaporó para proporcionar el ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il) propanoico (91 mg, 0.140 mmol, 100% de rendimiento) como un cristal amarillo. LCMS: [M+H]+ = 409.

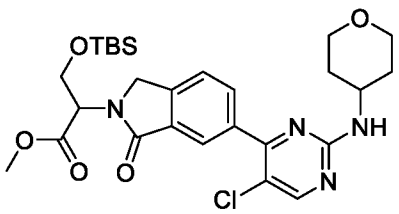
Preparación 387: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) propanoato de metilo



El compuesto del título podría obtenerse siguiendo la Preparación 95.

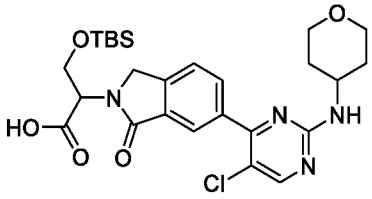
De manera alternativa, se podría usar el siguiente procedimiento: Una mezcla agitada de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanoato de metilo (1.448 g, 3.05 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.511 mL, 4.57 mmol) en dioxano (8 ml) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (3.1 mL, 6.20 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0.176 g, 0.152 mmol) y se agitó a 80°C en nitrógeno durante 3.5 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con salmuera (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-50% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (862 mg, 51.3%) como una espuma color crema. LC-MS : [M+H]+ = 496.

Preparación 388: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo



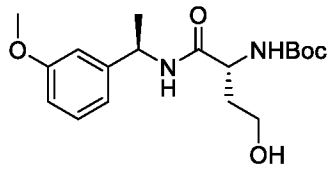
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 102. LC-MS : [M+H]+ = 561.

Preparación 389: ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico



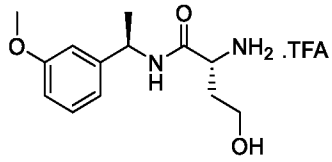
Se añadió LiOH 1M (249 µl, 0.249 mmol) a una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo (70 mg, 0.125 mmol) en 3:1 THF (1.8 mL) : agua (0.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M (0.5 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (52 mg, 50.3%) como una goma amarilla. LC-MS : [M+H]+ = 547.

Preparación 390: ((R)-4-hidroxi-1-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo.



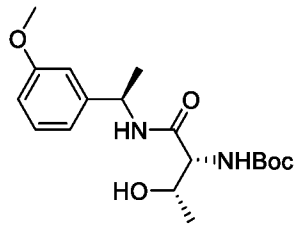
Trietilamina (0.260 mL, 1.865 mmol), (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (0.150 mL, 1.015 mmol) seguido de PyBOP (0.520 g, 0.999 mmol) se añadieron a una solución agitada del ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoico (0.200 g, 0.912 mmol) en DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche, después se dividió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). Se separaron las fases y la fracción acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se filtraron a través de un cartucho separador de fases y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó en un horno de vacío durante la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0.116 g, 0.296 mmol, 32.5% de rendimiento) como una goma amarillo pálido. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.15 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.85 (2H, d), 6.83 - 6.73 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.50 (1H, t), 4.06 - 3.99 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.80 - 1.53 (2H, m), 1.39 - 1.33 (12H, m).

Preparación 391: trifluoroacetato de (R)-2-amino-4-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)butanamida.



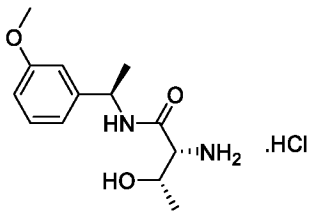
Se añadió TFA (0.200 mL, 2.60 mmol) a una suspensión de ((R)-4-hidroxi-1-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (0.110 g, 0.281 mmol) en DCM (1.0 mL, 15.54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se formó el azeótropo con tolueno (3 x 20 mL), después se secó en un horno de vacío durante 5 días para proporcionar el compuesto del título (0.083 g, 94%) como un sólido blanco. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.95 (s (br), 1H), 8.08 (s (br), 3H), 7.25 (dd, 1H), 6.92- 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96 - 1.65 (m, 2H), 1.37 (d, 3H) (note: No se observó protón del CH y se superpuso con el DMSO o el pico de agua).

Preparación 392: ((2R,3S)-3-hidroxi-1-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo



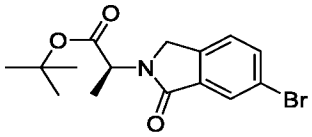
Una solución de ácido (2R,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxibutanoico (500 mg, 2.281 mmol) y (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (371 µl, 2.509 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente, y se añadieron trietilamina (636 µl, 4.56 mmol) y PyBop (1306 mg, 2.509 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió con DCM (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se filtraron a través de un separador de fases hidrofóbico y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (504 mg, 87%) como una goma incolora. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.15 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 1.01 (d, 3H).

Preparación 393: clorhidrato de (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)butanamida.



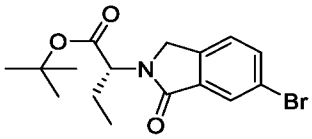
Se añadió HCl (1 ml, 4.00 mmol) a una solución de ((2R,3S)-3-hidroxi-1-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (504 mg, 1.187 mmol) en DCM (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y se formó el azeótropo con tolueno (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (394mg, 99%). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.24 (dd, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.05 (d, 3H).

Preparación 394: (S)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



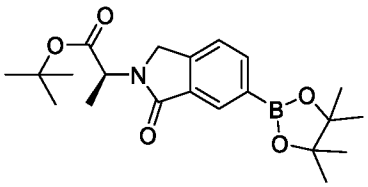
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 73. LCMS: [M-tBu]+ = 284.

Preparación 395: (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)butanoato de terc-butilo



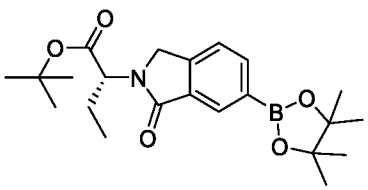
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 73. LCMS: [M-tBu]+ = 298.

Preparación 396: (S)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



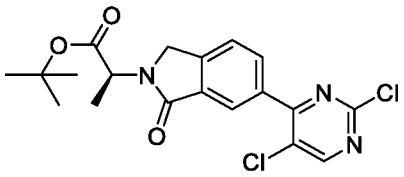
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 89. LCMS: [M-tBu]+ = 332.

Preparación 397: (R)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)butanoato de terc-butilo



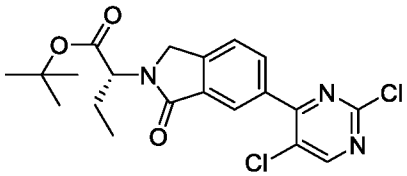
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 88. 1H RMN (Cloroformo-d) δ: 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H), 0.94 (t, 3H).

Preparación 398: (S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo.



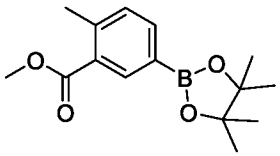
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 90. LCMS: [M-tBu]+ = 352.

Preparación 399: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)butanoato de terc-butilo



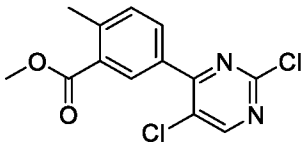
Una solución agitada de 2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)butanoato de (R)-terc-butilo (576 mg, 1.435 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (241 µl, 2.153 mmol) y carbonato de sodio (2.0 M ac.) (1.43 mL, 2.87 mmol) en dioxano (13 mL) y H_2O (3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 0.072 mmol) y el sistema se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos más. La reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la reacción se dividió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (40ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0-100% en isohexano) proporcionó el compuesto del título (331 mg, 54.6%) como una goma incolora. LCMS: [M-tBu]+ = 366.

Preparación 400: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 21.83 mmol), bis(pinacolato)diboro (6.7 g, 26.4 mmol) y acetato de potasio (4.3 g, 43.8 mmol) en 1,4-dioxano (50.0 mL, 585 mmol) se desgasificó (burbujeando nitrógeno) a 40°C durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2(dppf)_2$ (0.800 g, 1.093 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más y después se calentó a 90°C. Después de 3.5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 120 g, (EtOAc al 20 % en iso-hexanos) al 0 - 100% en iso-hexanos) para proporcionar dos fracciones (2.44 g, 39.7%) y (0.821 g, 12.26%) del compuesto del título. Ambas fracciones se combinaron en el siguiente paso.). LCMS: [M+H]+ = 277.

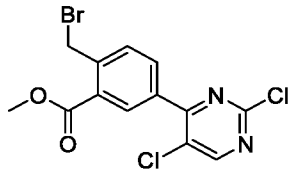
Preparación 401: 5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-metilbenzoato de metilo



Una mezcla de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (3.26 g, 10.63 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (1.6 mL, 13.96 mmol) y carbonato de potasio (2.94 g, 21.27 mmol) en 1,4-dioxano (30.0 mL, 351 mmol) y agua (10.0 mL, 555 mmol) se desgasificó (burbujeando nitrógeno) a 40°C durante 10 minutos. Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0.266 g, 0.230 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más y después se calentó a 90°C. Después de 5 h la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). Se separaron las fases y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un sóli-

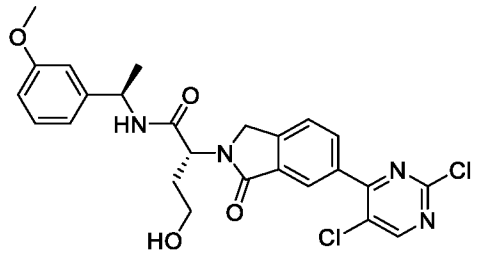
do amarillo pálido (4.27 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, DCM al 10-100% en iso-hexano) para proporcionar el compuesto del título (2.27 g, 70.5%). LCMS: [M+H]+ = 297.

Preparación 402: 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo



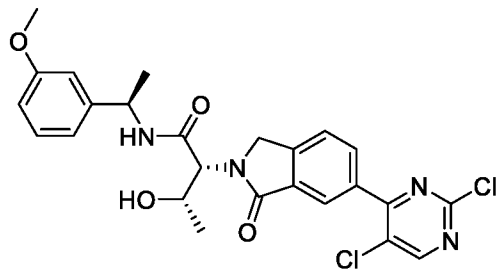
Se añadió NBS (0.493 g, 2.77 mmol) seguido de peróxido de benzoilo (0.038 g, 0.118 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (0.698 g, 2.302 mmol) en cloroformo (15.0 mL, 186 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de 24 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió iso-hexano (20 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se secó en un horno de vacío durante 3 días para proporcionar el compuesto del título (0.924 g, 85%) como un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

Preparación 403: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-4-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)butanamida (1432-65).



Una mezcla de 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo en bruto (0.075 g, 0.160 mmol), (R)-2-amino-4-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)butanamida en bruto (0.080 g, 0.254 mmol) y DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol) en MeCN (5.0 mL, 96 mmol) se calentó a 80°C durante la noche. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y NH_4Cl (30 mL). Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con NH_4Cl (20 mL), agua (20 mL), NaHCOs (2 x 20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como una goma amarillo pálido (74 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, EtOAc al 0-100 % en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.023 g, 27.1%) como un sólido blanco vidrioso. LCMS: [M+H]+ = 515.

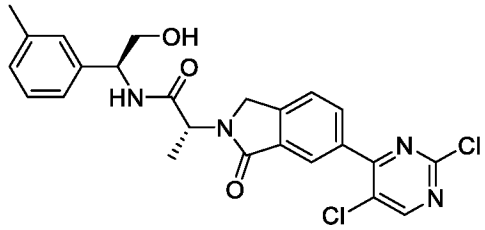
Preparación 404: (2R,3S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxi fenil)etil)butanamida



Se añadió DIPEA (0.553 mL, 3.17 mmol) a una mezcla de 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo en bruto (298 mg, 0.791 mmol) y (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)butanamida (374 mg, 1.187 mmol) en MeCN (8 mL, 153 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C (temperatura externa) durante 6 horas, después durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO2, EtOAc al 0-100% en iso-hexanos) proporcionó el compuesto del título (2R,3S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxi-N-((R)-1-(3-

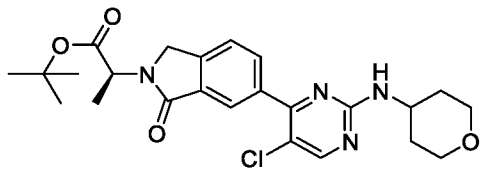
metoxifenil)etil)butanamida (326 mg, 0.576 mmol, 72.7% de rendimiento). LCMS: [M+H]+ = 515.

Preparación 405: (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil) propanamida



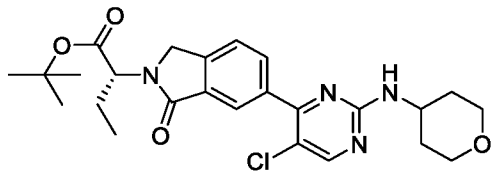
Se añadió HATU (404 mg, 1.063 mmol) a una mezcla agitada del ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (260 mg, 0.709 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (146 mg, 0.780 mmol) y DIPEA (309 µl, 1.772 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó durante 0.5h. La mezcla se diluyó con DCM (100ml) y la solución se lavó con HCl 1M (2 x 50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (400mg, 93%) como una espuma. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 485.

Preparación 406: (S)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de terc-butilo



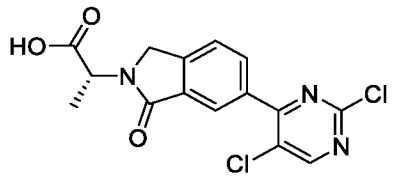
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 111. LCMS: [M+H]+ = 473.

Preparación 407 (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)butanoato de terc-butilo



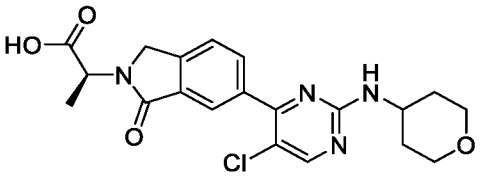
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 2. LCMS: [M+H]+ = 487.

Preparación 408: ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico



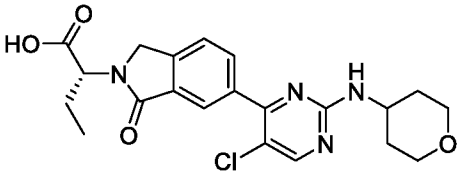
Se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) a una solución agitada de 2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (304 mg, 0.745 mmol) en DCM (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1h. La solución se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 10 mL), se trituró con dietil éter (10 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 0.709 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: [M+H]+ = 352.

Preparación 409: ácido (S)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) propanoico



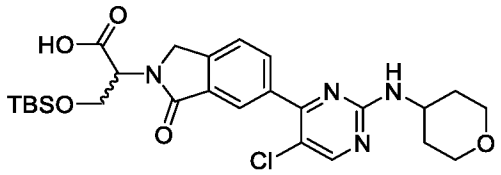
Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 408. LCMS: [M+H]+ = 417.

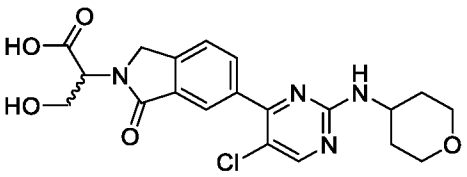
Preparación 410: ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)butanoico

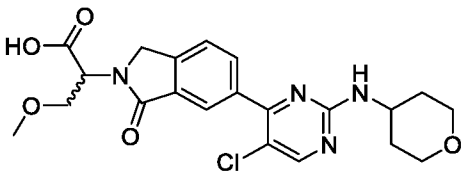


Se preparó usando un procedimiento similar a la preparación 408. LCMS: [M+H]+ = 431.

Preparación 411: ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico y mezcla del ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxipropanoico y el ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxipropanoico

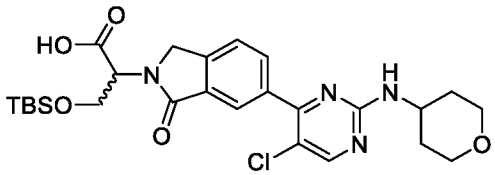


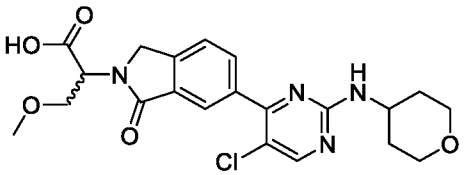




Una solución agitada de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo (0.580 g, 1.034 mmol) en THF (3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (0.05 g, 2.088 mmol) en agua (1 ml) seguido de metanol (1 ml) para proporcionar una solución homogénea que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera (10 min) y se extrajo con éter (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (116 mg, 14.36%, LCMS: [M+H]+ = 547) como un sólido naranja. La fase acuosa se acidificó con $KHSO_4$ 1M y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se disolvió en TFA (4 ml), se agitó durante 2 minutos y se evaporó. El residuo se suspendió en tolueno (3x 10 ml) y se evaporó, después se disolvió en THF (3 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio (0.1 g, 4.18 mmol) en agua (1 ml) seguido de metanol (1 ml) para proporcionar una solución homogénea que se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera (10 min), se lavó con éter (10 ml), se acidificó con $KHSO_4$ 1M y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar una mezcla del ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxipropanoico y el ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxipropanoico como una espuma naranja (555 mg, LCMS: [M+H]+ = 433 y 447).

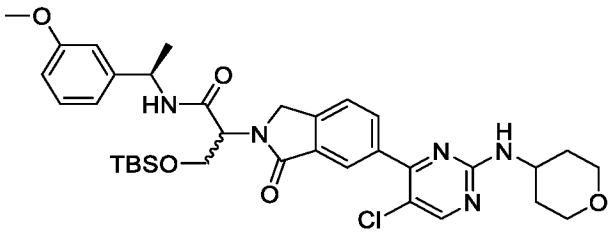
Preparación 412: Mezcla del ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico y el ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxipropanoico





Una solución agitada de una mezcla del ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxipropanoico y el ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxipropanoico 548 mg) e imidazol (259 mg, 3.80 mmol) en DMF (2 ml) se trató con TBDMS-Cl (286 mg, 1.898 mmol) y se agitó durante la noche. La solución se paró con salmuera (20 ml), se acidificó con $KHSO_4$ 1M y se extrajo con acetato de etilo (20 ml y 2x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2x 20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar la mezcla del título como un aceite amarillo (629 mg).). LCMS: [M+H]+ = 447 y 547.

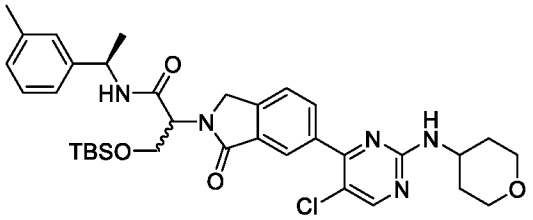
Preparación 413: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoiso indolin-2-il)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (1419-38)



Una solución agitada del ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (629 mg, 1.150 mmol) (mezcla con ácido 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxipropanoico (629 mg)), (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (209 mg, 1.382 mmol) y DIPEA (0.8 ml, 4.58 mmol) en DMF (4 ml) se trató con HATU (481 mg, 1.265 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 1N (20 ml), NaHCOs (20 ml), salmuera (2x 10 ml), después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 25g, EtOAc al 10-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (261 mg, 31.7%) como una espuma color crema. LCMS: [M+H]+ = 680.

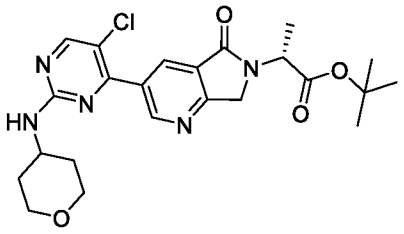
Nota: la 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metoxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil) etil) propanamida, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 20 a 50% de acetonitrilo en una solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM a 28 ml/min como eluyente, también se aisló a partir de esta reacción.

Preparación 414: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoiso indolin-2-il)-N-((R)-1-(m-tolil)etil)propanamida



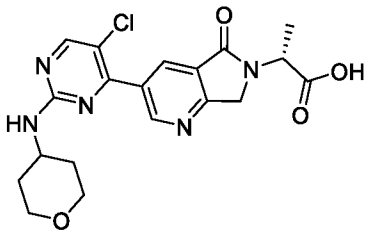
Se añadió trietilamina (39.7 µl, 0.285 mmol) a una mezcla del ácido 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (52 mg, 0.095 mmol), (R)-1-feniletanamina (13.82 mg, 0.114 mmol) y HATU (39.8 mg, 0.105 mmol) en DMF (0.5 mL) y la mezcla se agitó durante 1h. Se añadió agua (5 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (5 mL). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 20-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (24 mg, 38.4%) como un polvo incoloro. LCMS: [M+H]+ = 650.

Preparación 415: (R)-2-(3-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b] piridin-6-il)propanoato de terc-butilo



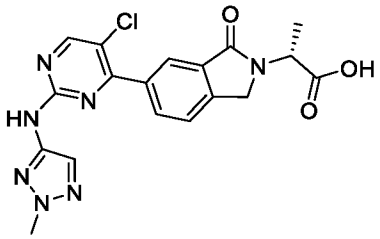
Se añadieron oxan-4-amina (0.540 ml, 5.22 mmol) y DIPEA (1.140 ml, 6.53 mmol) a una solución de 2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de (R)-terc-butilo (Preparación 367, 1.526 g, 2.61 mmol) en 1,4-dioxano (13.05 ml, 2.61 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó de manera secuencial con NH_4Cl (50 mL), NaHCOs (50 mL) y salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se absorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, EtOAc al 0-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (910 mg, 66.2%) como un aceite naranja. LCMS: [M+H]+ = 474.

Preparación 416: ácido (R)-2-(3-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo [3,4-b]piridin-6-il)propanoico



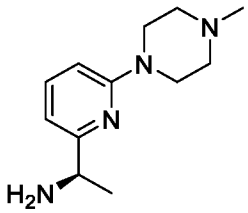
Una solución agitada de 2-(3-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de (R)-terc-butilo (Preparación 415, 910 mg, 1.920 mmol) en diclorometano (9 mL) se trató con TFA (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se retiró el TFA residual mediante coevaporación con tolueno (3 x 20 mL). El residuo se trituró con dietil éter (20 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con dietil éter (10 mL) y se secó a succión para proporcionar el compuesto del título (588 mg, 68.9%) como un sólido amarillo. El filtrado se concentró al vacío y después se evaporó del dietil éter (3 mL) para proporcionar un segundo lote del compuesto del título (209 mg, 24.75%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]+ = 418.

Preparación 417: ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoiso indolin-2-il)propanoico



Una solución del ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (Preparación 349) (2 g, 4.77 mmol) y el bromhidrato de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (0.939 g, 5.25 mmol) en DMF seca (25 ml) se trató con carbonato de cesio (3.26 g, 10.02 mmol) y la suspensión se sometió a sonicación durante 15 minutos para formar una suspensión finamente dividida. La suspensión se desgasificó durante 3 minutos haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se añadió t-BuBrettPhos Alilo (Pd-175) (0.186 g, 0.239 mmol) y la suspensión se agitó a 70°C durante 1 h. Se añadió dietil éter (70 ml) a la mezcla de reacción enfriada y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se desechó y el sólido se disolvió en agua (100 ml). La solución se trató con HCl 1M hasta pH 1 y la mezcla se extrajo con 2-metil THF ((2 x 150 ml). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se absorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, 2-metil THF al 40-80% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 72.1%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 414.

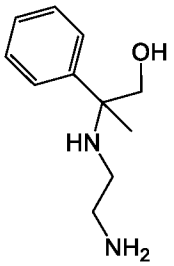
Preparación 418: (1R)-1-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etan-1-amina



Una solución del clorhidrato de (1R)-1-(6-fluoropiridin-2-il)etan-1-amina (1.0 g, 5.6 mmol) en N-metil-piperazina (6.0 mL, 54 mmol) se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió Na_2CO_3 1M (30 mL) y el producto se extrajo con $CHCl_3$ / 2-propanol (9:1, 2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (1,23 g, 99%). MS: $[M+H]^+$=221. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 7.46 (1H, dd), 6.71 - 6.56 (2H, m), 3.79 (1H, q), 3.46 (4H, t), 2.39 (4H, t), 2.21 (3H, s), 1.79 (2H, s), 1.24 (3H, d).

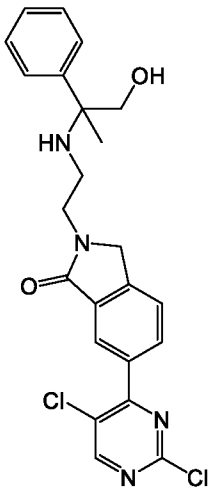
Preparación 419: 6-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-2-{2-[(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)amino]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

A. 2-[(2-aminoetil)amino]-2-fenilpropan-1-ol



A 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (100 mg, 0.66 mmol) en $CHCl_3$ (2.2 mL) se añadió n-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (134 mg, 0.76 mmol) y después triacetoxiborohidruro de sodio (217 mg, 0.99 mmol), a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 16 horas. La reacción se paró con NaHCOs (sat., ac.) y el producto se extrajo con $CHCl_3$ (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se purificó con biotage (EtOAc al 0-100% en nafta). Al residuo se le añadió HCl en EtOAc (sat.). La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó a sequedad y otra vez de MeOH para proporcionar una espuma marrón clara (81 mg, 42%). ^1H RMN (Me-d3-OD): 7.66 (2H, d), 7.59 - 7.44 (3H, m), 4.17 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.31 (2H, d), 3.20-3.02 (2H, m), 1.84 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 195.

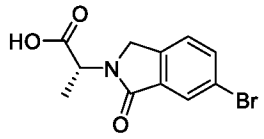
B. 6-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-2-{2-[(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)amino]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (Preparación 180) (52 mg, 0.14 mmol) y 2-[(2-aminoetil)amino]-2-fenilpropan-1-ol (38 mg, 0.17 mmol) y DIPEA (53 µL, 0.31 mmol) en THF (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La muestra se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa

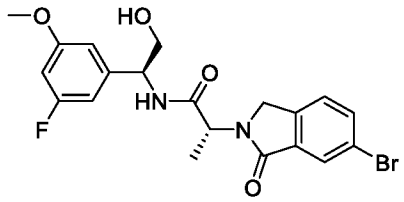
para proporcionar el producto como un aceite incoloro (10 mg, 16%). ^{1}H RMN (Me-d3-OD): 8.86 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.41 - 7.37 (2H, m), 7.23 - 7.17 (3H, m), 4.63 (1H, d), 4.58 - 4.50 (1H, m), 3.83 - 3.72 (2H, m), 3.68 - 3.59 (2H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.72 - 2.62 (1H, m), 1.52 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 457.

Preparación 420: ácido (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico



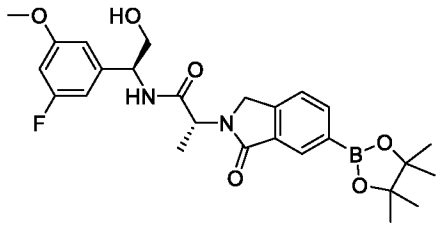
Una solución agitada de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo (61.7 mmol) en DCM (100 mL) se trató con TFA (75 mL, 973 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se evaporó con tolueno (3x100 mL), después se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (16.22 g, 92%) como un sólido blanquecino. LCMS: $[M+H]^+$ = 284.

Preparación 421: (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil) propanamida



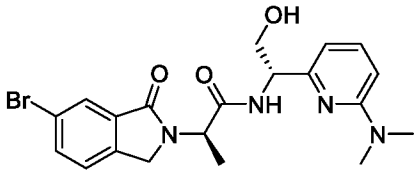
Una solución agitada del clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanol (1.716 g, 7.74 mmol), el ácido (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (2 g, 7.04 mmol) y trietilamina (3.92 ml, 28.2 mmol) en DMF (10 ml) se trató con TBTU (2.373 g, 7.39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió NH_4Cl saturado acuoso (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, después se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar un sólido marrón claro (2.94 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, (NH3 al 1% en MeOH) al 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (2.6 g, 80%) como una espuma color crema. LCMS: $[M+H]^+$ = 451.

Preparación 422: (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanamida



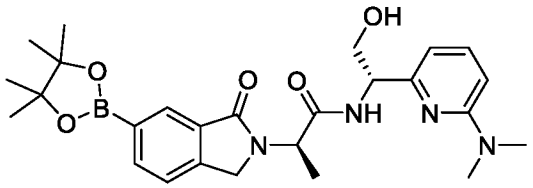
Una mezcla de (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida (2.6 g, 5.76 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.195 g, 8.64 mmol), acetato de potasio (1.696 g, 17.28 mmol) y XPhos G3 (0.244 g, 0.288 mmol) se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). Se añadió 1,4-dioxano (11.52 ml, 5.76 mmol) y el sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (50 mL), después se filtró a través de un lecho de Celita, lavando con EtOAc (100 mL). La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto como una goma marrón oscura. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0 - 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1.52 g, 47.5%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 499.

Preparación 423: (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil) propanamida



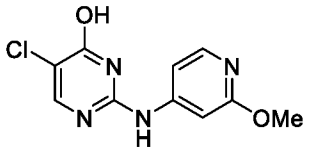
Se añadió TBTU (0.831 g, 2.59 mmol) a una mezcla de (S)-2-amino-2-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etanol (0.491 g, 2.71 mmol), el ácido (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (0.7 g, 2.464 mmol) y trietilamina (1.374 ml, 9.86 mmol) en DMF (12.32 ml, 2.464 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, se secó a presión reducida, después en un horno al vacío durante la noche. El producto bruto se trituró con Et_2O, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (844 mg, 75%) como un sólido marrón pálido. LCMS: $[M+H]^+ = 447$.

Preparación 424: (R)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanamida



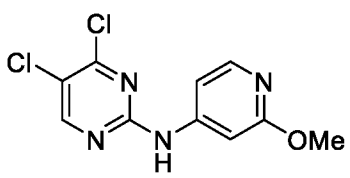
Una mezcla de (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida (0.800 g, 1.788 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.681 g, 2.68 mmol), acetato de potasio (0.527 g, 5.37 mmol) y XPhos Pd G3 (0.076 g, 0.089 mmol) se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). Se añadió 1,4-dioxano (3.58 ml, 1.788 mmol) y el sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 1.5 h, después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró a través de celita lavando con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró para proporcionar una goma marrón oscura. El producto bruto se trituró con diisopropil éter (50 mL), se sometió a sonicación y se dejó agitar para proporcionar un sólido marrón claro que se recogió mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título (763 mg, 82%). LCMS: $[M+H]^+ = 495$.

Preparación 425: 5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-ol



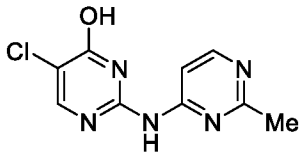
Se añadió Cs_2CO_3 (1.775 g, 5.45 mmol) a una solución de 2,5-dicloropirimidin-4-ol (0.428 g, 2.59 mmol) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.354 g, 2.85 mmol) en DMF (8 mL, 103 mmol). La mezcla se desgasificó (3 x con nitrógeno) después se añadió [Pd(alilo)tBuBrettPhos)]OTf (Pd-175) (0.071 g, 0.091 mmol). La reacción se desgasificó adicionalmente, después se puso bajo nitrógeno y se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió Et_2O (30 mL). El sólido amarillo marrón resultante se recogió por filtración y se lavó con Et_2O (15 mL). El filtrado se concentró al vacío, después se combinó con el sólido y se suspendió en DCM (20 mL). Se añadió HCl 4M en dioxano (4.5 mL) durante la agitación, después la mezcla se agitó antes de recoger el sólido marrón pálido mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con DCM (15 mL) después se secó al aire para proporcionar el compuesto del título bruto (2.48 g). El producto, que contenía una mezcla de sales de cesio, se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: $[M+H]^+ = 253$.

Preparación 426: 4,5-dicloro-N-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-amina



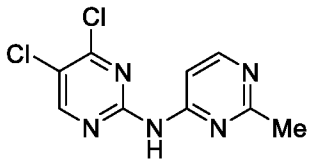
Se añadió $POCl_3$ (0.966 ml, 10.36 mmol) a una suspensión agitada de 5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-ol (654 mg, 2.59 mmol) en tolueno (10 ml, 94 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 2.5 h. Se añadió un adicional de 0.75 mL de $POCl_3$ después la agitación continuó a 90°C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió un adicional de 0.5 mL de $POCl_3$ y el calentamiento a 90°C continuó durante 3 h. Se añadió una porción adicional de $POCl_3$ (0.5 mL) y el calentamiento a 90°C continuó durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 5 mL) después se suspendió en agua (45 mL) y se basificó a pH = 14 con NaOH 2M (ac.). El sólido amarillo se recogió por filtración, después se lavó con agua (20 mL), se secó al aire durante la noche, después en un desecador para proporcionar el compuesto del título (277 mg, 33%). El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: $[M+H]^+$ = 271.

Preparación 427: 5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-ol



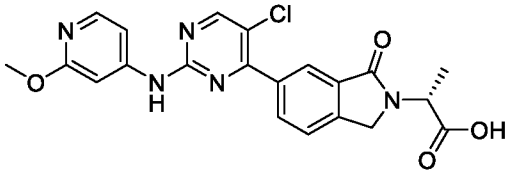
Se añadió Cs_2CO_3 (27.0 g, 83 mmol) a una solución de 2,5-dicloropirimidin-4-ol (6.5 g, 39.4 mmol) y 2-metilpirimidin-4-amina (4.51 g, 41.4 mmol) en DMF (100 mL, 1291 mmol). La mezcla se desgasificó (3 x con nitrógeno) después se añadió [Pd(alilo)tBuBrettPhos)]OTf (Pd-175) (0.646 g, 0.827 mmol). La reacción se desgasificó de manera adicional, después se puso bajo nitrógeno y se calentó a 95°C durante 3 h, después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_2O (300 mL) y el sólido amarillo pálido resultante se recogió por filtración y se lavó con Et_2O (150 mL). El sólido se suspendió en DCM (100 mL) y se añadió HCl 4M en dioxano en porciones (60 mL) (pH = 1). El sólido amarillo pálido se recogió por filtración y se lavó con DCM (50 mL) después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (38.66 g). El producto, que contenía una mezcla de sales de cesio, se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS: $[M+H]^+$ = 238.

Preparación 428: 4,5-dicloro-N-(2-metilpirimidin-4-il)pirimidin-2-amina



Se añadió $POCl_3$ (14.69 mL, 158 mmol) a una suspensión agitada de 5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-ol (9.36 g, 39.4 mmol) en tolueno (150 mL, 1408 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 130 minutos, después los disolventes se retiraron al vacío. El residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 75 mL) después se suspendió en agua (300 mL). La suspensión agitada se basificó a pH = 14 con NaOH 2M (ac, 100 mL) después se diluyó con agua (100 mL). El sólido amarillo pálido resultante se recogió por filtración al vacío después se lavó con agua (100 mL después 50 mL). El sólido se transfirió a un matraz usando MeCN (100 mL) y tolueno (75 mL), después se concentró al vacío. El sólido amarillo formó el azeótropo con tolueno (2 x 75 mL) para proporcionar el compuesto del título (7.7 g, 73%). LCMS: $[M+H]^+$ = 256.

Preparación 429: ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico



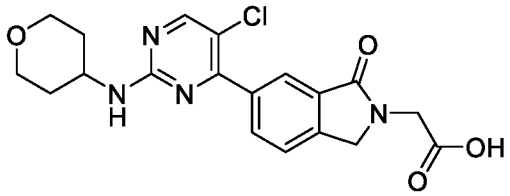
Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con el ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (4.85 g, 13.50 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (2.51 g, 20.25 mmol), carbonato de cesio (9.24 g, 28.4 mmol), y Xantphos (0.391 g, 0.675 mmol). El sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3) y se añadió DMF (90 ml, 13.50 mmol). La mezcla se volvió a vaciar y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3) después se calentó a 75°C y se agitó durante 15 minutos, antes de la adición de acetato de paladio(II) (0.152 g, 0.675 mmol) en una única porción. La mezcla se agitó a 75°C durante 110 minutos, des-

pués se enfrió con un baño de hielo y se vertió en Et_2O (400 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con porciones adicionales de Et_2O (2 x 100 mL), después se secó para proporcionar el material bruto como un sólido marrón claro. El producto bruto se disolvió en DCM que contenía AcOH al 5 % en MeOH, se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, (AcOH al 5% en MeOH al 10%/DCM) al 3-10% en DCM) para proporcionar el producto como un sólido color crema. El sólido se trituró con Et_2O, se filtró y se lavó con porciones adicionales de Et_2O (3 x 50 mL). El sólido se recogió después y formó el azeótropo con tolueno (3 x 40 mL). Una trituración adicional con Et_2O proporcionó el compuesto del título (4.744 g, 79%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+ = 440$.

Ejemplos

Compuestos de la fórmula (1)

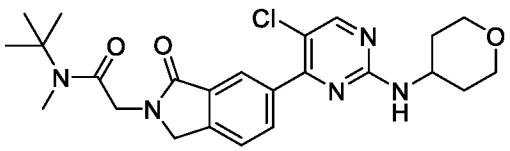
Ejemplo 1: ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) **acético**



Método A: Se añadió TFA (75 mL, 954 mmol) a una solución agitada de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetato de terc-butilo (Preparación 4) (8.9 g, 19.39 mmol) en DCM (150 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (3 x 150 mL) después se trituró con dietil éter. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (7.49 g, 18.41 mmol, 95%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.70 - 1.57 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 403$.

Método B: Se absorbió 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (Preparación 4) (1.2 g) en EtOAc saturado en HCl (5 mL) se selló con un tapón y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El éster de etilo se obtuvo por transesterificación, así como el producto deseado. La reacción se evaporó al vacío y se absorbió en THF/MeOH/agua (5:1:1, 2 mL) y se añadió NaOH (1 M, 0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con agua, y el pH se ajustó a -pH 4-5 con ácido cítrico (5%, ac.). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3:1, x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto que se usó en bruto para reacciones adicionales. La purificación de una porción (~60 mg) mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (16 mg, 25%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.70 - 1.57 (2H, m).

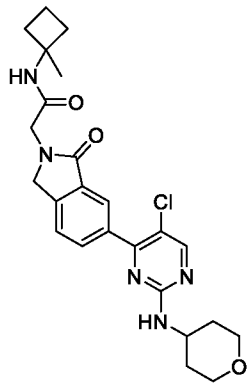
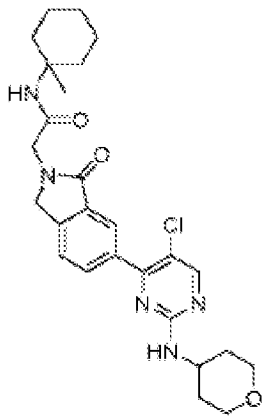
Ejemplo 2: N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il))amino]pirimidin-4-il)}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

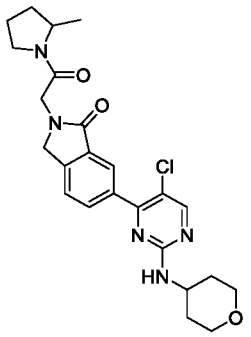
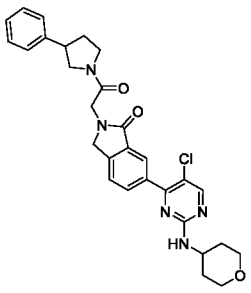
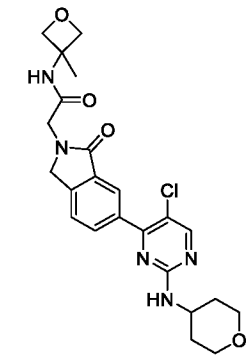


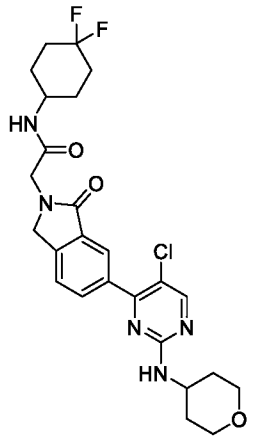
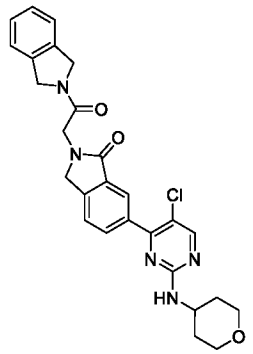
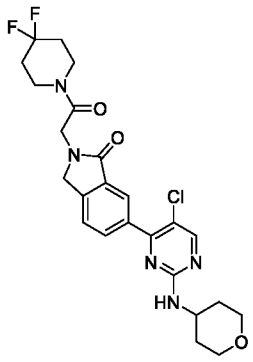
Se añadió trietilamina (0.071 mL, 0.51 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 70 mg, 0.17 mmol), N-terc-butilmetilamina (0.021 mL, 0.17 mmol) y HATU (71 mg, 0.19 mmol) en DCM (2.7 mL) y DMF (0.3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-5% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (46 mg, 56%) como un líquido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 - 8.02 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57 - 1.47 (2H, m), 1.35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 472$.

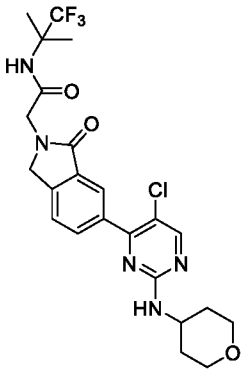
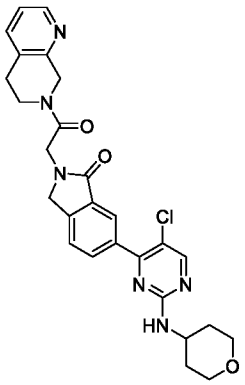
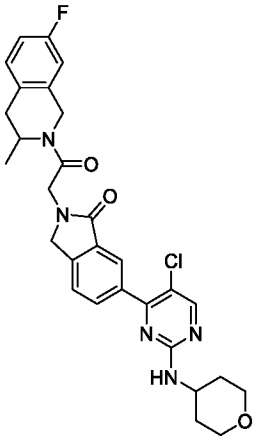
Ejemplos 3-88

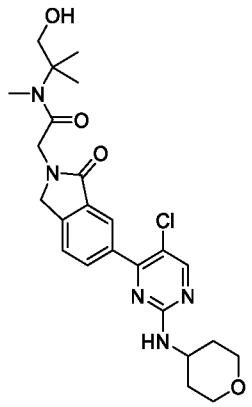
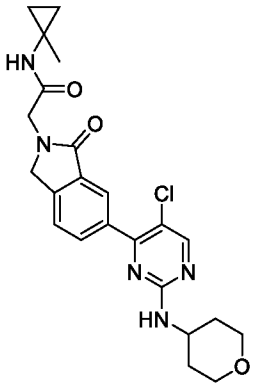
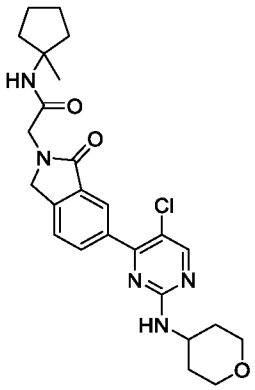
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente:

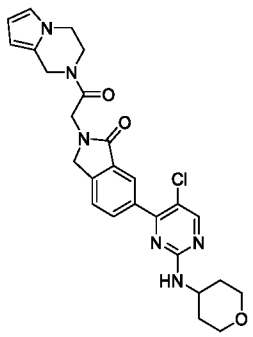
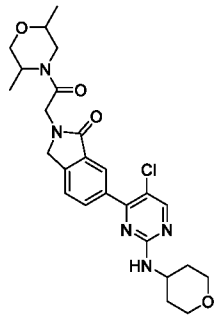
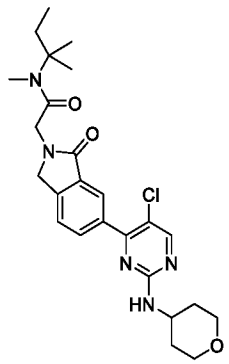
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
3		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclo butil)acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.98-3.84 (3H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 2.31-2.23 (2H, m), 1.92-1.72 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.38 (3H, s).	470
4		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metil ciclohexil)acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.50 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.37 (7H, m), 1.31-1.20 (6H, m).	498

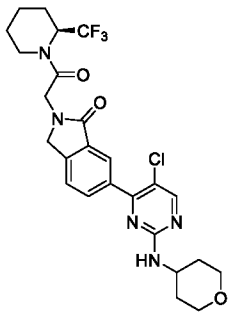
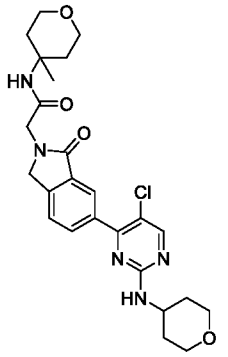
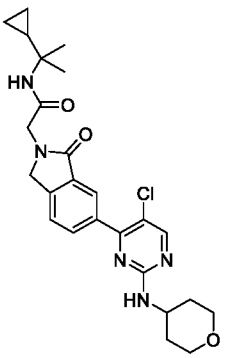
5		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6, VT T=373 K) 8.40 (1H, s), 8.10-8.07 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.74-7.70 (1H, m), 7.13 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12 (1H, s), 4.05-3.94 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.58-3.37 (4H, m), 1.99 (2H, s), 1.91 (3H, d), 1.68-1.50 (3H, m), 1.21 (3H, s).	470
6		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37-7.32 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.46 (2H, dd), 3.77-4.04 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.24 (1H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	532
7		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-metil oxetan-3-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.60 (s, 1H), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.61-4.59 (4H, m), 4.29 (2H, d), 4.19 (2H, s), 3.94-3.85 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.57-1.47 (5H, m).	472

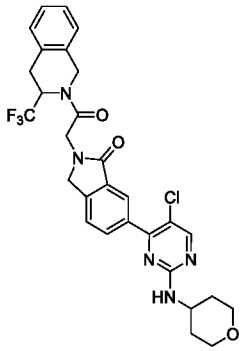
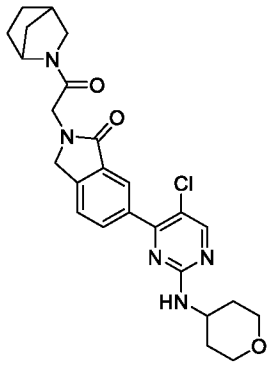
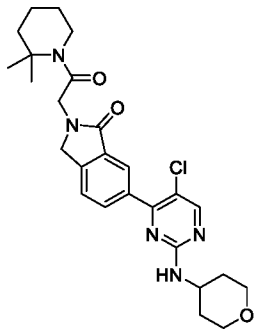
8		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.92-3.80 (4H, m), 3.17 (1H, d), 1.99-1.79 (9H, m), 1.57-1.47 (4H, m).	520
9		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, br. m), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 4.97 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	504
10		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.95-3.86 (3H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 2.16-1.84 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	506

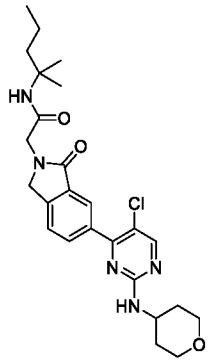
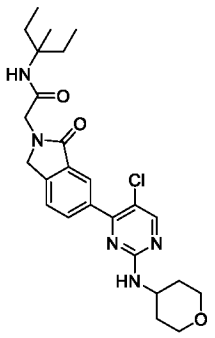
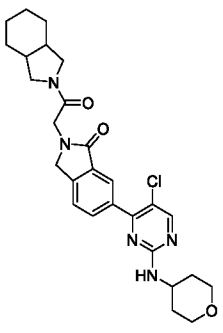
11		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.02 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.42-3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.57-1.47 (8H, m).	512
12		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetra hidro-1,7-naftiridin-7-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.48-8.37 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.30-7.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.68-4.55 (5H, m), 3.98-3.79 (4H, m), 3.76 (1H, t), 3.39 (2H, d), 2.97 (1H, t), 2.83 (1H, t), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	519
13		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(7-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)-2-oxo etil]-2,3-dihidro-1H-iso indol-1-ona	(DMSO-d6, 353 K) 8.41 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.28-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 7.02 (1H, td), 4.91 (1H, d), 4.75-4.27 (6H, m), 3.96 (1H, ddt), 3.88 (2H, dt), 3.41 (2H, td), 2.69 (1H, d), 1.89 (2H, dd), 1.66-1.51 (2H, m), 1.10 (3H, d).	550

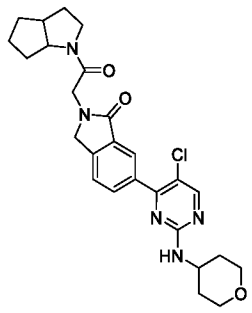
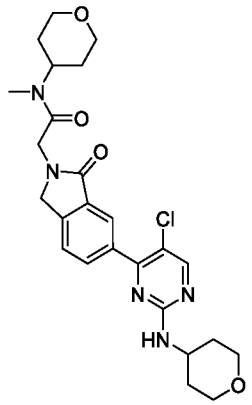
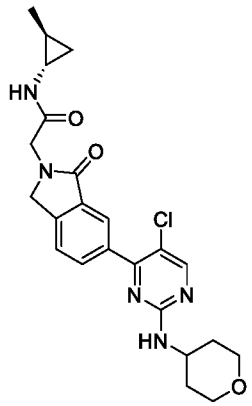
14		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilacetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.77 (1H, t), 4.54 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.94-3.86 (3H, m), 3.56 (2H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.29 (6H, s).	488
15		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopropil) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, br. m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.56 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.27 (3H, s), 0.64-0.61 (2H, m), 0.54-0.51 (2H, m).	456
16		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopentil)acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.00-1.92 (2H, m), 1.87-1.81 (2H, br. m), 1.70-1.46 (8H, m), 1.32 (3H, s).	484

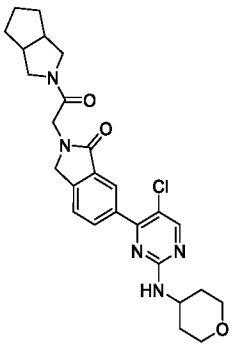
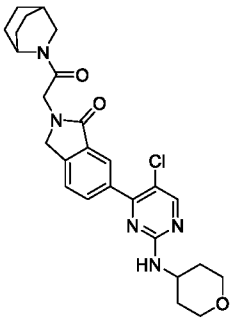
17		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{1H,2H,3H,4H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 6.72 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 5.87 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.58-4.62 (5H, m), 4.10 (1H, m), 3.82-3.99 (6H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	507
18		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6, 373 K) 8.41 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.27 (1H, d), 4.60 (2H, d), 4.49 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.18 (0.68H, m), 3.86-3.99 (5H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.15-1.28 (8H, m) (recuento de hidrógeno adicional debido a la presencia de rotámeros y estereoisómeros).	500
19		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-metilbutan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 1.53 (2H, ddd), 1.31 (6H, s), 0.76 (3H, t).	486

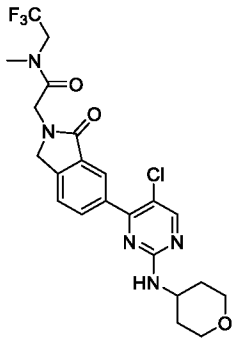
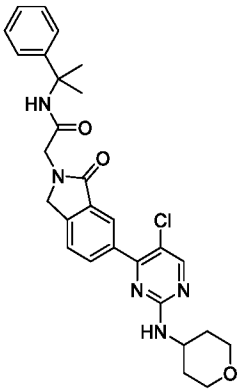
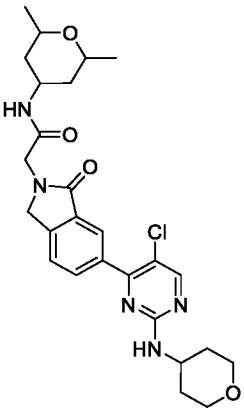
20		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(2S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 5.20-5.08 (0.75H, m, rotámero mayor), 4.98-4.84 (0.25H, m, rotámero menor), 4.77-4.32 (4H, m), 3.98-3.82 (4H, m), 3.42-3.34 (2H, m), 3.16 (0.75H, t, rotámero mayor), 2.66 (0.25H, t, rotámero menor), 2.04-1.43 (10H, m).	538
21		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(4-metil oxan-4-il)acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.83-3.98 (3H, m), 3.51-3.62 (4H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.45-1.58 (4H, m), 1.31 (3H, s).	500
22		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclo propilpropan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.99-3.79 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.64-1.45 (2H, m), 1.30-1.22 (1H, m), 1.18 (6H, s), 0.33 (4H, ddt).	484

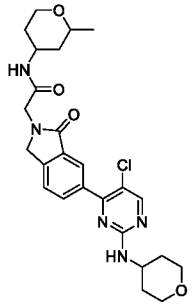
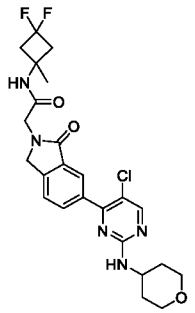
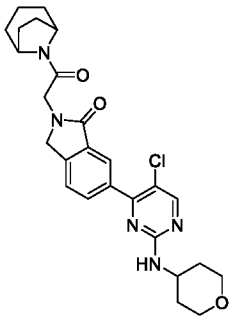
23		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[3-(trifluoro metil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.34-7.19 (4H, m), 5.51-5.41 (0.6H, m), 5.49-5.32 (0.4H, m), 5.11-4.99 (1H, m), 4.84-4.52 (4.6H, m), 4.20 (0.4H, d), 4.00-3.81 (3H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.30-3.05 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	586
24		2-(2-{2-azabiciclo [2.2.1]heptan-2-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59-4.19 (5H, m), 3.97-3.83 (3H, m), 3.48-3.43 (0.5H, br. m), 3.40-3.35 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 3.01-2.98 (0.5H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.73-1.34 (8H, m).	482
25		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.34-3.41 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.48-1.67 (8H, m), 1.39 (6H, s).	498

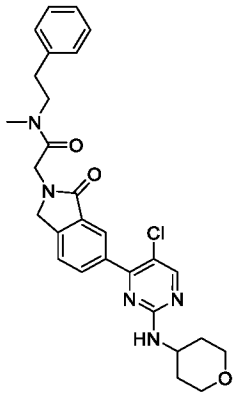
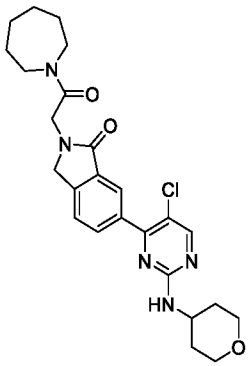
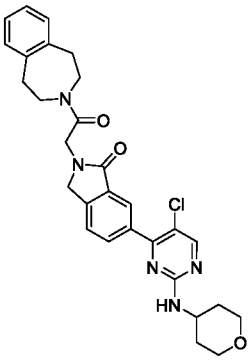
26		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metilpentan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.47-1.61 (4H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.86 (3H, t).	486
27		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-metilpentan-3-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.44 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.75 (1H, qt), 1.72 (1H, qt), 1.46-1.57 (4H, m), 1.13 (3H, s), 0.78 (6H, t).	486
28		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(octahidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.35 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.31-3.42 (4H, m), 3.22 (1H, dd), 2.30 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.28-1.63 (10H, m).	510

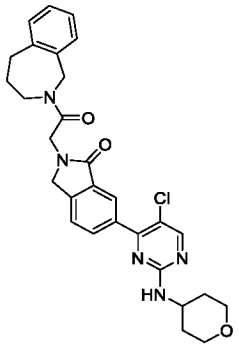
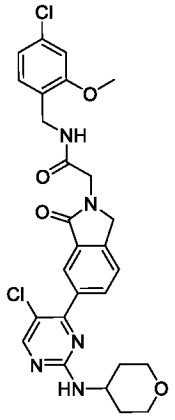
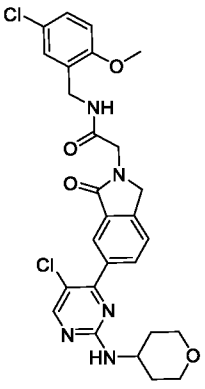
29		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-{octahidro ciclopenta [b]pirrol-1-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, m), 4.32-4.52 (4H, m), 4.16 (0.75H, ddd), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.62 (1.25H, m), 3.49 (0.75H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.25 (0.75H, m), 2.80 (0.5H, m), 2.62 (0.75H, m), 2.12 (0.5H, m), 2.10 (0.75H, m), 1.36-1.90 (12H, m). (integrales parciales debido a la presencia de rotámeros).	496
30		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(oxan-4-il)acetamida	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.28 (1H, br. d), 4.59 (2H, s), 4.49 (2H, br. s), 3.86-4.00 (5H, m), 3.38-3.44 (5H, m), 3.05 (3H, br. s), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50-1.64 (4H, m).	500
31		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil] acetamida	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.39 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.00 (3H, d), 0.77-0.84 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.40-0.44	456

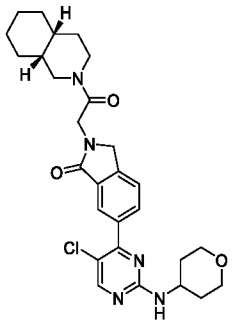
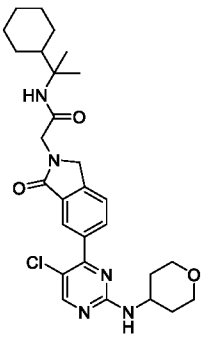
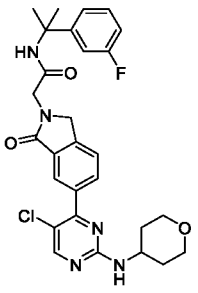
			(1H, m).	
32		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-{octahidrociclopenta [c]pirrol-2-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.93-3.85 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.41-3.34 (2H, m), 3.29 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.76-2.69 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 1.86-1.69 (5H, m), 1.60-1.37 (5H, m).	496
33		2-(2-{2-azabiciclo [2.2.2]octan-2-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, d), 4.39 (2H, d), 3.94-3.85 (3H, m), 3.55 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, m), 3.27 (1H, d), 1.94-1.83 (4H, m), 1.72-1.47 (10H, m).	496

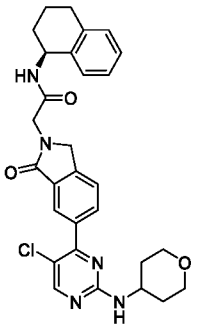
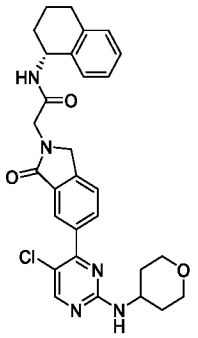
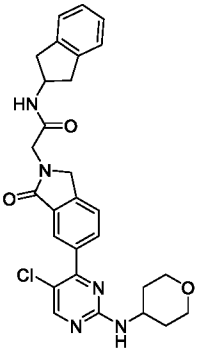
34		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.43 (0.6H, q), 4.19 (1.4H, q), 3.96-3.85 (3H, m), 3.41-3.31 (2H, m), 3.19 (2H, s), 2.95 (1H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	499
35		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38-7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22-7.08 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.91-3.83 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 (6H, s), 1.56-1.45 (2H, m).	520
36		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,6-dimetiloxan-4-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.26 (0.5H, d), 8.06 (0.5H, d), 8.02 (1H, br. s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, d), 4.20 (2H, d), 4.05-4.01 (0.5H, m), 3.94-3.90 (0.5H, m), 3.88-3.81 (3H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.74 (1H, dd), 1.60-1.47 (3H, m), 1.34-1.26 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.01-0.95 (1H, m).	514

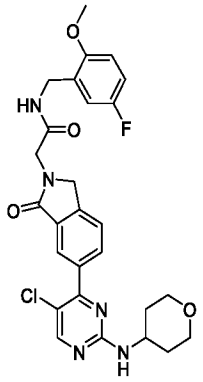
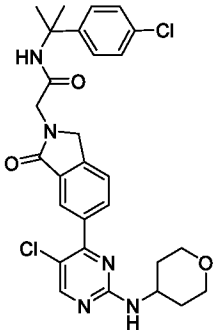
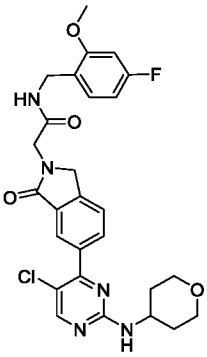
37		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metiloxan-4-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.27 (0.8H, d), 8.10 (0.2H, d), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.60 (1.6H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.26 (1.6H, s), 4.17 (0.4H, s), 4.03-4.02 (1H, m), 3.94-3.85 (3H, m), 3.74-3.64 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.69-1.47 (5H, m), 1.44-1.36 (1H, m), 1.06 (3H, d).	500
38		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-metil ciclo-butil)acetamida	(DMSO-d6) 8.49 (2H, d), 8.03 (1H, d) 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.98-3.83 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.95-2.84 (2H, m), 2.69-2.54 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m). 1.43 (3H, s).	506
39		2-(2-{8-azabiciclo [3.2.1]octan-8-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d) ,7.61 (1H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.32-4.47 (4H, m), 3.85-3.97 (3H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.42-1.86 (13H, m).	496

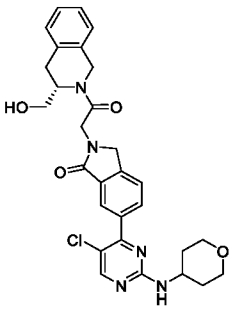
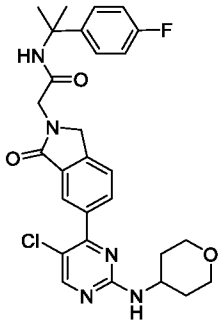
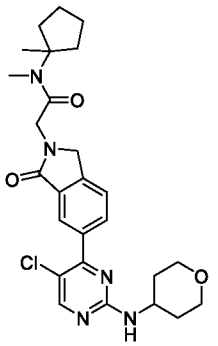
40		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-fenil etil)acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.19-7.37 (5H, m), 4.51 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.85-3.98 (3H, m), 3.60 (1H, br. t), 3.51 (1H, br. t), 3.35-3.40 (2H, m), 3.01 (1.5H, s), 2.91 (1H, br. t), 2.88 (1.5H, s), 2.77 (1H, br. t), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m).	520
41		2-[2-(azepan-1-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.99-3.86 (3H, m), 3.52 (2H, t), 3.46-3.34 (4H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.45 (8H, m).	484
42		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.23-7.08 (4H, m), 4.56 (4H, d), 3.98-3.82 (3H, m), 3.70-3.54 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.00-2.95 (2H, m), 2.88-2.83 (2H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m).	532

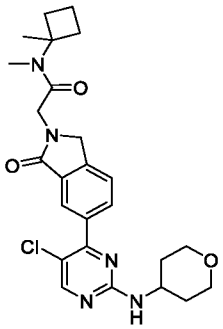
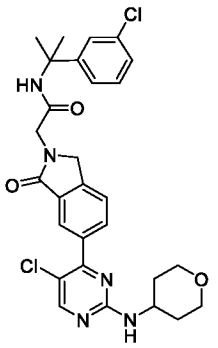
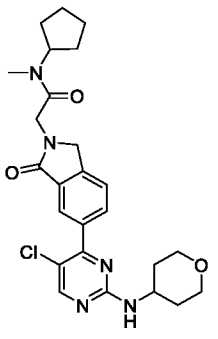
43		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.06-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.45-7.41 (0.5H, m), 7.26-7.06 (3.5H, m), 4.69 (1H, s), 4.50-4.44 (5H, m), 3.97-3.74 (5H, m), 3.36 (2H, t), 3.02-2.96 (2H, br. m), 1.89-1.75 (3H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m).	532
44		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-cloro-2-metoxifenil)metil] acetamida	(DMSO-d6) 8.49 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556
45		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(5-cloro-2-metoxifenil)metil] acetamida	(DMSO-d6) 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556

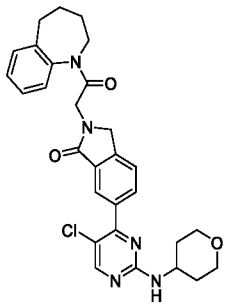
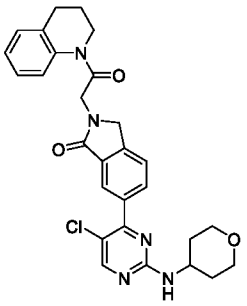
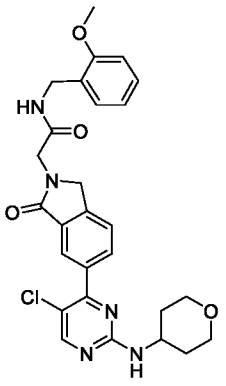
46		2-{2-[(4aR,8aR)-decahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.26-1.80 (m, 15H).	524
47		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclohexilpropan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.05-1.20 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 2H).	526
48		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-fluorofenil)propan-2-il]acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	538

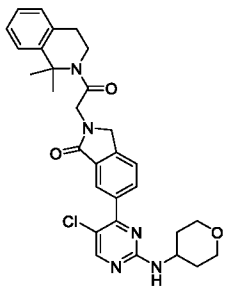
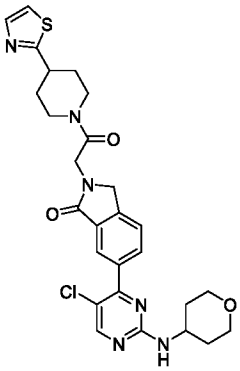
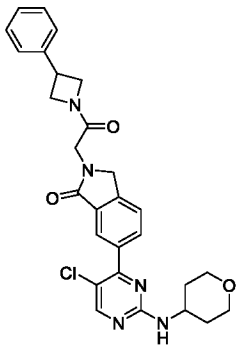
49		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il] acetamida	(DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532
50		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il] acetamida	(DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532
51		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida	(DMSO-d6) 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.80 (dd, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518

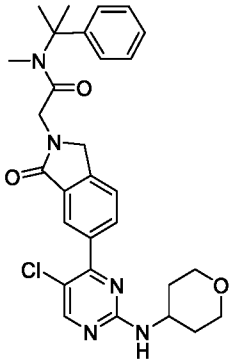
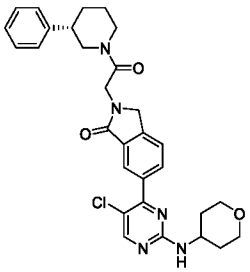
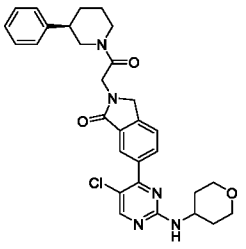
52		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(5-fluoro-2-metoxifenil) metil]acetamida	(DMSO-d6) 8.53 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	540
53		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)propan-2-il] acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 8H).	554
54		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-fluoro-2-metoxifenil) metil]acetamida	(DMSO-d6) 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540

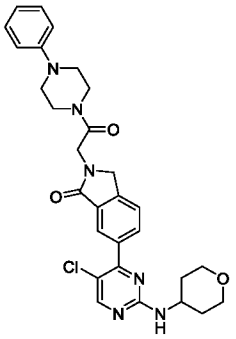
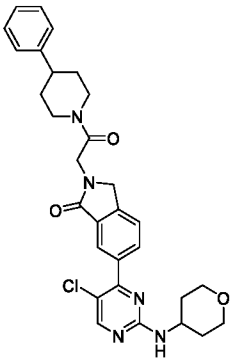
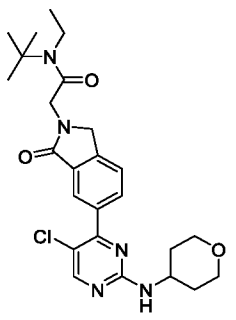
55		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6, VT T=353K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 4H), 5.00 - 4.75 (br. s, 3H), 4.62 - 4.60 (m, 4H), 4.52 - 4.17 (br. s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (br. s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H).	548
56		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida	DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H).	538
57		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(1-metilciclopentil) acetamida	DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.19 (s, 3H).	498

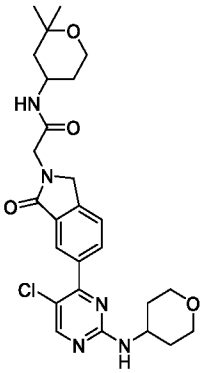
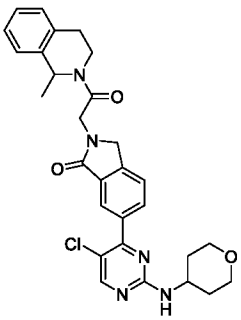
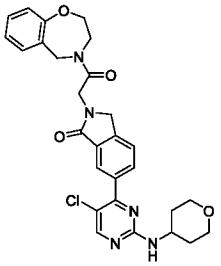
58		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(1-metilciclobutil) acetamida	(DMSO-d6, VT T=353K) 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (br. s, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (br. s, 3H).	484
59		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-clorofenil)propan-2-il] acetamida	(DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	554
60		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentil-N-metil acetamida	(DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.42 (ddd, 2H), 2.85 (s (br), 3H),1.86-1.93 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 6H)	484

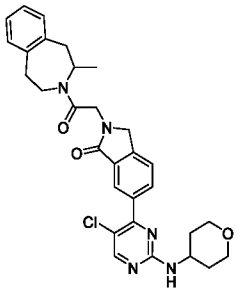
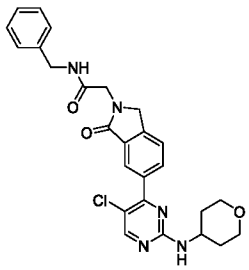
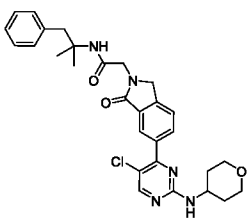
61		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 4.66 - 4.47 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 1H).	532
62		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 4.61 (s, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.75 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 2.75 (dd, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518
63		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2-metoxifenil)metil]acetamida	(DMSO-d6) 8.47-8.44 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.57 (m, 2H).	522

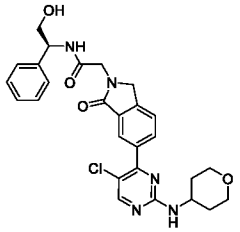
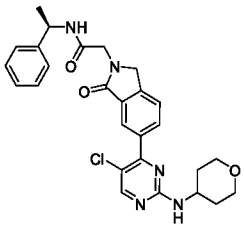
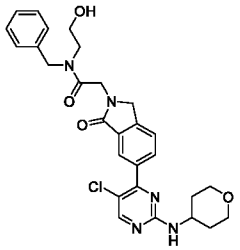
64		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.57-4.56 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.57-1.48 (m, 2H).	546
65		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H),1.86-1.70 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H).	553
66		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(3-fenilazetidin -1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 4H), 3.84-3.98 (m, 5H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	518

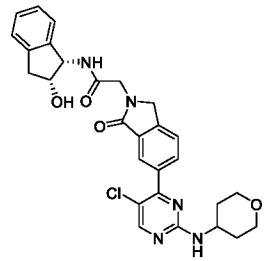
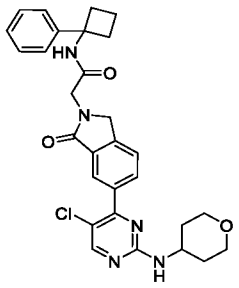
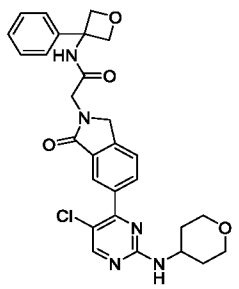
67		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-fenilpropan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 4H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.92 - 3.84 (m ,3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).	534
68		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(3S)-3-fenilpiperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	546
69		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(3R)-3-fenilpiperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	546

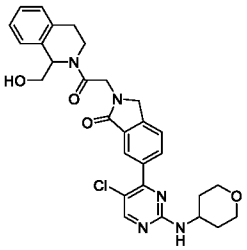
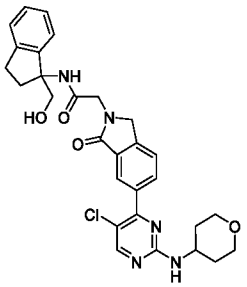
70		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(4-fenil piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br. s), 7.24 (2H, dd), 6.98 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.95 - 3.91 (1H, m), 3.88 - 3.85 (2H, m), 3.69 - 3.67 (2H, m), 3.63 - 3.61 (2H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 3.23 - 3.21 (2H, m), 3.15 - 3.13 (2H, m), 1.87 - 1.83 (2H, m), 1.58 - 1.49 (2H, m).	547
71		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(4-fenil piperidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.33 - 7.18 (5H, m), 4.59 (2H, s), 4.53 - 4.47 (3H, m), 4.05 (1H, d), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 3.19 (1H, t), 2.83 - 2.66 (2H, m), 1.86 - 1.79 (4H, m), 1.68 - 1.64 (1H, m), 1.58 - 1.48 (3H, m).	546
72		N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-etil acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.96 - 3.86 (3H, m), 3.46 - 3.35 (4H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.58 - 1.54 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.23 (3H, t).	486

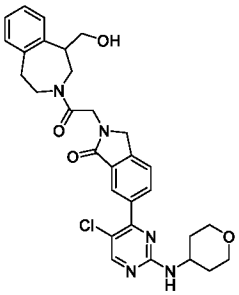
73		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,2-dimetiloxan-4-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98 - 3.86 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.71 - 1.66 (2H, m), 1.58 - 1.48 (2H, m), 1.36 - 1.20 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s).	514
74		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.27-7.14 (4H, m), 5.43 (0.75H, q), 5.24 (0.25H, q), 4.72-4.47 (4H, m), 4.42-4.37 (0.5H, m), 3.97-3.83 (4H, m), 3.59-3.52 (0.5H, m), 3.37 (2H, t), 3.14-2.75 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, br. m), 1.57-1.47 (3H, m), 1.38 (2H, d). (Se observó una mezcla de rotámeros).	532
75		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.02-7.93 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 7.47-7.45 (0.5H, m), 7.29-7.17 (1.5H, m), 7.11-6.97 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.53-4.50 (4H, m), 4.21-4.19 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.97-3.80 (5H, m), 3.36 (2H, t), 1.89-1.79 (2H, m),	534

			1.57-1.47 (2H, m).	
76		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.15-6.99 (m, 4H), 4.81-4.71 (m, 0.5H), 4.57-4.25 (m, 5H), 3.97-3.85 (m, 3.5H), 3.45-3.34 (m, 2.5H), 3.06-2.82 (m, 4.5H), 1.88-1.81 (m, 2H), 2.57-1.47 (m, 2H), 1.10 (d, 1.3H), 0.98 (d, 1.7H). (Se observó una mezcla de rotámeros).	546
77		N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	(DMSO-d6) 8.63 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	492
78		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H) 7.14-7.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).	534

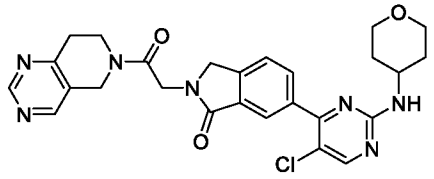
79		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-fenil etil]acetamida	(DMSO-d6) 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	522
80		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-feniletil] acetamida	(DMSO-d6) 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).	506
81		N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxietil) acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 5H), 5.03 (t, 0.8H), 4.74-4.48 (m, 6.2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.52 (qd, 2H).	536

82		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.22 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).	534
83		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclobutil) acetamida	(DMSO-d6) 8.79 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.32 (2H, dd), 7.26 - 7.13 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.90 (3H, dd), 3.39 (2H, d), 2.48 - 2.40 (4H, m), 2.09 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.76 (3H, m), 1.53 (2H, m).	532
84		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-feniloxetan-3-il)acetamida	(DMSO-d6) 9.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	534

85		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 5.44 (t, 0.6H), 5.35 (t, 0.4 H), 5.14-5.11 (m, 0.6H), 4.90-4.87 (m, 0.4H), 4.75-4.44 (m, 4.5H), 3.97-3.61 (m, 6H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 1.5H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.86-1.83 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H) (se observó una mezcla de rotámeros).	548
86		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.01 (t (br), 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	548

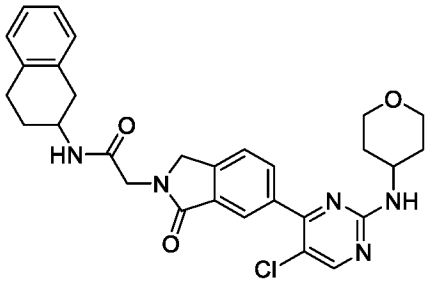
87		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[1-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, ddd), 7.73 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.22 - 7.02 (4H, m), 5.11 (0.6H, dd), 4.77 (0.6H, d), 4.62 - 4.34 (3.8H, m), 4.00 - 3.34 (11H, m), 3.25 - 3.10 (1H, m), 3.02 (1H, t), 2.92 - 2.74 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (se observó una mezcla 3:2 de rotámeros).	562

Ejemplo 88: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



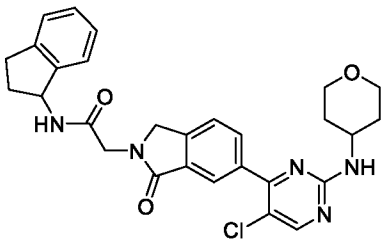
Se añadió HATU (0.079 g, 0.21 mmol) a una mezcla de ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (0.08 g, 0.20 mmol), 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0.028 g, 0.21 mmol) y DIPEA (0.036 mL, 0.21 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (8.05 mg, 0.060 mmol) seguido por HATU (0.023 g, 0.060 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.75 h adicionales. Se añadieron porciones adicionales de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0.081 g, 0.60 mmol), HATU (0.079 g, 0.21 mmol) y DIPEA (0.139 ml, 0.79 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 h adicionales, después se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs acuoso saturado, salmuera, después se secaron ($MgSO_4$). La fase acuosa ácida se basificó a pH 8-9 mediante la adición de NaOH 2N y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0 – 10% en DCM) para proporcionar un sólido incoloro. El producto se disolvió en MeOH y se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH y el compuesto se eluyó con NH_3 al 1 % en MeOH para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en DCM (y unas pocas gotas de MeOH) y la solución se filtró a través de lana de algodón. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.022 g, 20%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.28 (d (br), 1H), 4.78 (s (br), 2H), 4.61 (m, 4H), 3.92 - 4.03 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 4H), 3.38 - 3.86 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.

Ejemplo 89: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida



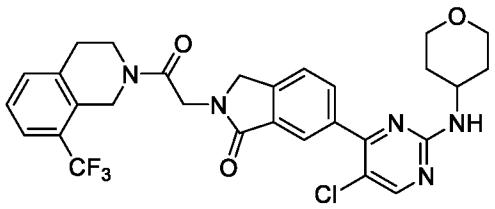
Se añadió HATU (0.079 g, 0.21 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (0.08 g, 0.20 mmol), 1,2,3,4-tetrahidronapftalen-2-amina (0.031 g, 0.21 mmol) y DIPEA (0.036 mL, 0.21 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La suspensión espesa resultante se diluyó con HCl 1N y el precipitado se filtró, se lavó sucesivamente con agua, NaHCOs, agua y se secó a succión. El sólido resultante se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0.096 g, 90%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.05 - 7.12 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84 - 4.05 (m, 4H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.78 - 2.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.

Ejemplo 90: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida



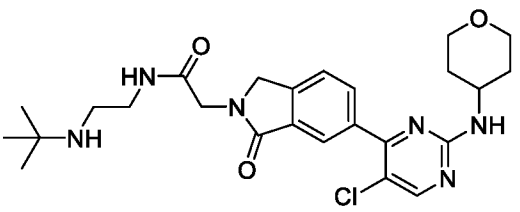
Se preparó según el Ejemplo 2 usando diisopropiletilamina como base y DMF como disolvente. En este caso, el producto obtenido después de la purificación mediante cromatografía se disolvió en EtOAc y se lavó adicionalmente y sucesivamente con HCl 1N, agua, NaHCOs acuoso saturado, salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.18 - 7.27 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83 - 3.98 (m, 3H) ,3.36 - 3.42 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.77 - 2.85 (m, 1H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 3H), 1.48 - 1.58 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 518.

Ejemplo 91: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



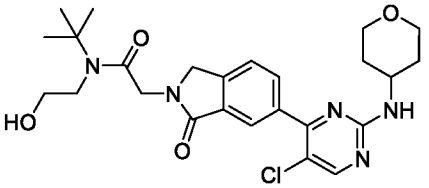
Se preparó según el Ejemplo 2 usando diisopropiletilamina como base y DMF como disolvente. En este caso, el producto obtenido después de la purificación mediante cromatografía se disolvió en EtOAc y se lavó adicionalmente y sucesivamente con HCl 1N, agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 1.85 - 1.92 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 2H) (2 protones se superpusieron con el pico de agua). LC-MS: $[M+H]^+$ = 586.

Ejemplo 92: N-[2-(terc-butilamino)etil]-2-(6-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



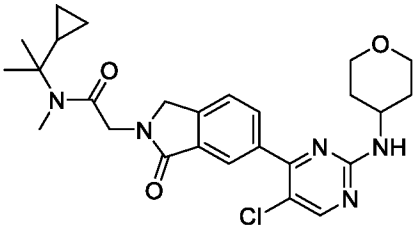
Una mezcla de N-{2-[N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}carbamato de terc-butilo (Preparación 60, 63 mg, 0.105 mmol) en ácido fórmico (1 mL) se agitó durante 3 h. La solución se añadió gota a gota a una solución acuosa agitada de carbonato de sodio (3 g, 28.3 mmol) en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL después 2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, 0 - 5% de solución de amoníaco metanólico 7M en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 56%) como una espuma incolora y no como la N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-aminoetil) acetamida esperada. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 3H), 1.00 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.

Ejemplo 93: N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida



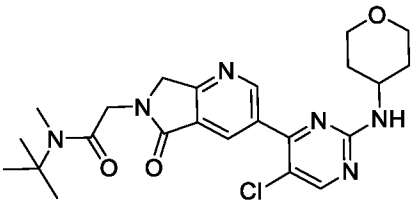
Se añadió TBAF 1M en THF (70.1 µl, 0.070 mmol) a una solución de N-terc-butil-N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida (Preparación 61, 36 mg, 0.058 mmol) en THF anhidro (1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (15 mL) y agua (15 mL) y las fases orgánicas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (46 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10% en EtOAc) para proporcionar un cristal incoloro, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 44%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.02 - 8.01 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.53 (d, 4H), 3.99 - 3.84 (m, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 4H), 1.86 - 1.83 (br m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.

Ejemplo 94: 2-(6-5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-metilacetamida



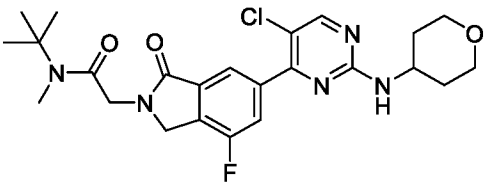
Se preparó según el Ejemplo 2. Después de la purificación mediante cromatografía (SiO_2), el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Varian, Basic (bicarbonato de amonio al 0.1%), Basic, columna Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-50% en agua). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 0.53 - 0.48 (m, 2H), 0.41 - 0.37 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 498.

Ejemplo 95: N-terc-butil-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b] piridin-6-il)-N-metilacetamida



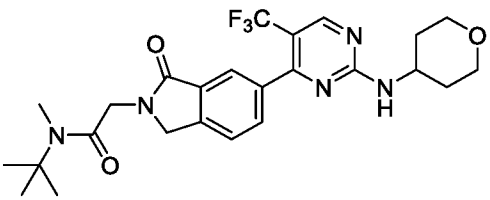
N,2-dimetilpropan-2-amina (0.015 mL, 0.13 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol) seguido de HATU (52 mg, 0.14 mmol) se añadieron a una solución agitada del ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético (Preparación 9) (41 mg, 0.088 mmol) en DMF (2 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y una solución saturada de NH_4Cl (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NH_4Cl (20 mL), agua (2 x 20 mL), NaHCOs saturado (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 39%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.02 – 3.82 (3H, m), 3.38 (2H, t), 2.93 (3H, s), 1.86 (2H, br. d), 1.53 (2H, m), 1.36 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 473.

Ejemplo 96: N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



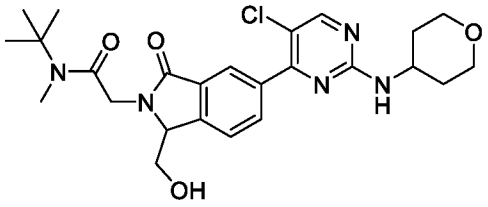
Se añadió diisopropiletilamina (0.11 mL, 0.64 mmol) a una suspensión del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 16) (90 mg, 0.21 mmol) y HATU (98 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de DCM (1.8 mL) y DMF (0.2 mL). La reacción se agitó durante 5 min antes de añadir N-terc-butil-metilamina (0.028 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (1 M, 50 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), salmuera (3x50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-5% en DCM) proporcionó el compuesto del título (72 mg, 67%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.98 - 3.89 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.43 - 3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 490.

Ejemplo 97: N-terc-butil-N-metil-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



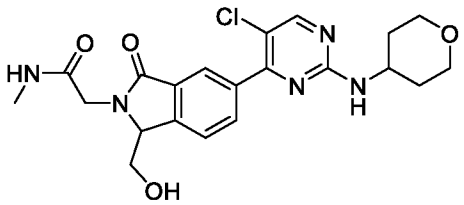
Una solución agitada del ácido 2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 19) (73 mg, 0.17 mmol) en DCM (2.7 mL) y DMF (0.3 mL), se trató con trietilamina (70 µL, 0.50 mmol), N-terc-butil-metilamina (21 µL, 0.17 mmol) y HATU (70 mg, 0.18 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (30 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL), agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-10 % en acetato de etilo) proporcionó un cristal, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 54%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.72 - 8.67 (1H, m), 8.23 (1H, dd), 7.76 - 7.72 (3H, m), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.11 - 3.81 (3H, m), 3.43 - 3.31 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.89 - 1.80 (2H, br. m), 1.62 - 1.49 (2H, m), 1.35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.

Ejemplo 98: N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



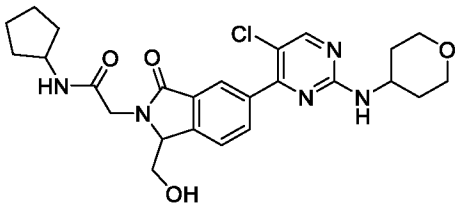
Se añadió ácido trifluoroacético (0.12 mL, 1.5 mmol) a una solución de N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida (Preparación 27, 50 mg, 0.075 mmol, 90% de pureza) en DCM (0.9 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La mezcla se añadió a una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso enfriada con hielo (20 mL) y se extrajo con DCM (2x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La HPLC preparativa (método ácido, MeCN al 20-50%) proporcionó el compuesto del título (13 mg, 34%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 - 7.95 (2H, m), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.00 (1H, t), 4.69 (1H, t), 4.57 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00 - 3.81 (5H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60 - 1.47 (2H, m), 1.36 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.

Ejemplo 99: 2-(5-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il)-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario del Ejemplo 98 (6 mg, 18%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.02 - 7.96 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 (1H ,d), 5.14 (1H, dd), 4.75 (1H, t), 4.34 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.91 (5H, m), 3.38 (2H, t), 2.63 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 446.

Ejemplo 100: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentilacetamida

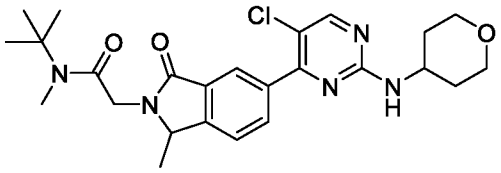


Se añadió una solución de hidróxido de litio (1 M acuoso, 0.24 mL, 0.24 mmol) a una solución agitada de 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo (Preparación 26, 130 mg, 0.24 mmol) en THF (3.5 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a un pH ~3. El precipitado incoloro resultante se recogió por filtración, lavando con agua (5 mL) y se secó al vacío. El residuo se suspendió en DCM (4 mL). Se añadió HATU (108 mg, 0.285 mmol) y diisopropiletilamina (0.048 mL, 0.27 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, antes de añadir ciclopentilamina (0.026 mL, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirla con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (20 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL), salmuera (3x10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0.37 mL, 4.8 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disol-

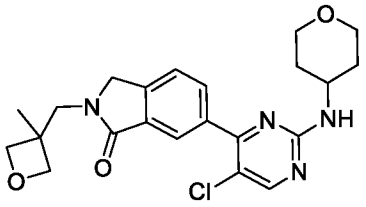
vió en metanol (0.9 mL). Se añadió carbonato de potasio (99 mg, 0.71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en agua (10 mL) y metanol al 10% en DCM (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metanol al 10% en DCM (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó de etanol caliente (~5 mL). El sólido resultante se filtró, lavando con etanol (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 50%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 8.45 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 - 7.91 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.59 (1H, d), 4.75 (1H, t), 4.32 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.98 - 3.82 (5H, m), 3.55 - 3.30 (3H, m), 1.91 - 1.75 (5H, m), 1.72 - 1.60 (2H, m), 1.60 - 1.34 (6H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 500.

Ejemplo 101: N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



Se añadió ácido trifluoroacético (0.05 mL, 0.6 mmol) a una solución de 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo (Preparación 32, 20 mg, 0.042 mmol) en DCM (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (3x5 mL), después dietil éter (5 mL). El residuo se disolvió en DMF (0.5 mL). Se añadió N-terc-butil-metilamina (0.005 mL, 0.04 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0.015 mL, 0.084 mmol) y HATU (16 mg, 0.042 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y ácido clorhídrico 1 M (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (5 mL), salmuera (5 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-3% en DCM) proporcionó el compuesto del título (15 mg, 75%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, br. d), 4.70 (1H, qt), 4.57 (1H, d), 4.11 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.37 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.34 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 486.

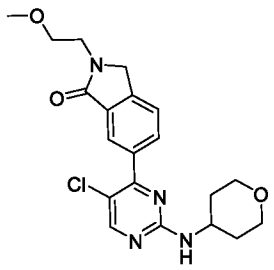
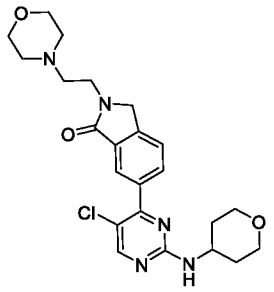
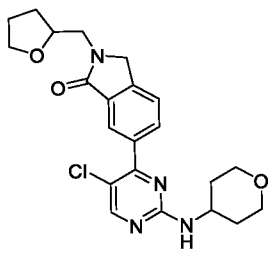
Ejemplo 102: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

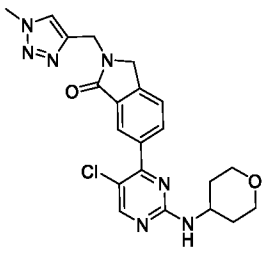
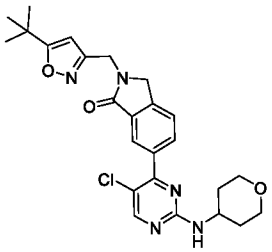


Una solución agitada de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 53, 249 mg, 0.684 mmol) y diisopropiletilamina (0.36 mL, 2.1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con oxan-4-amina (0.21 mL, 2.1 mmol) y se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo al 50-100% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (106 mg, 36%) como un polvo color crema. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.60 - 4.52 (4H, m), 4.30 (2H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.79 (2H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.24 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 429.

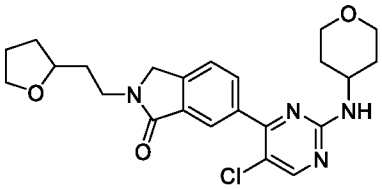
Ejemplos 103-107

Se prepararon siguiendo métodos similares/análogos al Ejemplo 102.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
103		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	($CDCl_3$): 8.30 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.15 (1H, br. d), 4.60 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.99 (2H, dt), 3.83 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.37 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.56 (2H, m).	403
104		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6) 8.45 (1H, br. s), 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.86-3.96 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.39 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.44 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	458
105		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(oxolan-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, br. s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.68 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.08 (1H, m), 3.84-3.96 (3H, m), 3.80 (1H, dd), 3.66 (2H, m), 3.55 (1H, dd), 3.39 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.84 (4H, m), 1.48-1.62 (3H, m).	429

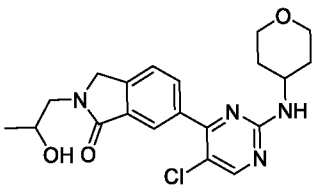
106		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.46 (2H, m).	440
107		2-[(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)metil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, d), 6.22 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.27 (9H, s).	482

Ejemplo 108: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(oxolan-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



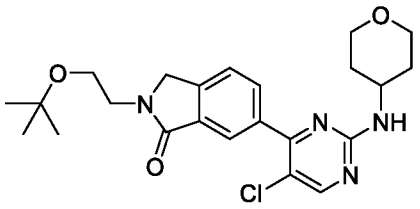
Se preparó según el procedimiento para el Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano, 60°C durante 18 h en este caso. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 5.15 (1H, d), 4.49 (2H, s), 4.07 - 3.96 (3H, m), 3.90 - 3.85 (2H, m), 3.77 - 3.70 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.07 2.02 (3H, m), 1.95 - 1.87 (4H, m), 1.61 - 1.49 (3H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 443.

Ejemplo 109: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



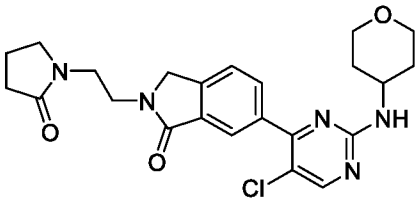
Se preparó según el procedimiento para el Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano, 80°C durante 18 h. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.88 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.00 - 3.77 (4H, m), 3.55 - 3.33 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.08 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+$ = 403.

Ejemplo 110: 2-[2-(terc-butoxi)etil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



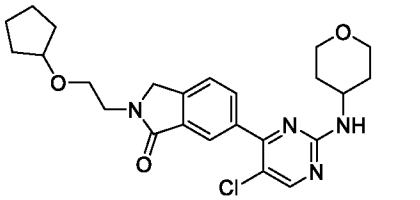
Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en EtOH:dioxano 1:1 a 80°C durante 18 h. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.83 - 3.97 (3H, m), 3.65 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.35 - 3.40 (2H, m), 1.81 - 1.89 (2H, m), 1.47 - 1.58 (2H, m), 1.13 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 445.

Ejemplo 111: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



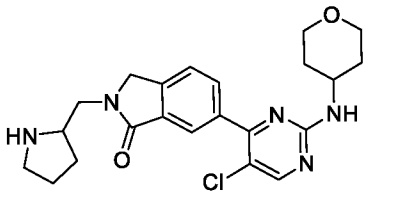
Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano a 60°C durante 2 días. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.56 (2H, s), 4.07 - 3.96 (3H, m), 3.85 - 3.82 (2H, m), 3.64 - 3.61 (2H, m), 3.57 - 3.51 (4H, m), 2.25 - 2.21 (2H, m), 2.07 - 1.96 (4H, m), 1.61 - 1.54 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 456.

Ejemplo 112: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en EtOH:dioxano 1:1 a 80°C durante 18 h. Se añadió más oxan-4-amina (1.5 eq.) y DIPEA (2.55 eq.) después de 18 h y la mezcla se agitó durante 24 h más. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.67 - 7.52 (1H, m), 4.61 (2H, s), 3.98 - 3.81 (4H, m), 3.68 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.71 - 1.39 (10H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 457.

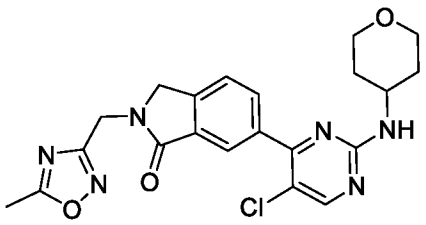
Ejemplo 113: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(pirrolidin-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución agitada de 2-[(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 163, 35 mg, 0.066 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con TFA (1 mL) y se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo (5 mL) y una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, solución de amoníaco metanólico 7M al 0-10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 73%) como una espuma incolora. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.77 - 4.52 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (1H, dd), 3.45 - 3.35 (4H, m), 2.87 -

2.69 (2H, m), 1.90 - 1.31 (9H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 428.

Ejemplo 114: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

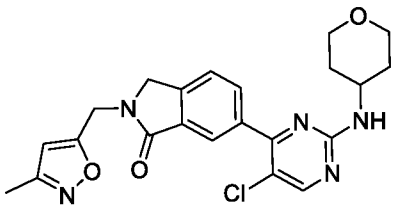


Una solución agitada de 6-(5-cloro-2-{[(2,4-dimetoxifenil)metil](oxan-4-il)amino}pirimidin-4-il)-2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (11 mg, 0.019 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con TFA (1 mL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo (5 mL), se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (5 mL), salmuera (5 mL) y se filtró a través de un cartucho separador de fases, después se concentró. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (5.7 mg, 68%) como un polvo amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.43 - 3.28 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 441.

Ejemplos 115-117

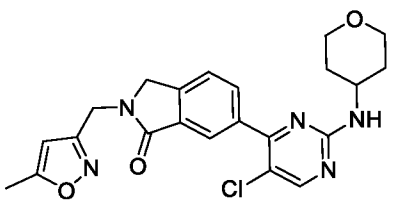
Se prepararon siguiendo un procedimiento similar/análogo al descrito anteriormente para el Ejemplo 114.

Ejemplo 115: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



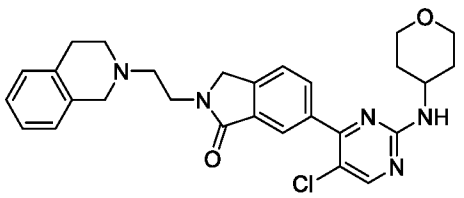
En este caso, el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 25 a 45% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1% en ambos a 28 ml/min como eluyente, seguido por la evaporación de las fracciones limpias, después se formó el azeótropo con MeCN y dietil éter. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.35 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.96 - 3.80 (3H, m), 3.43 - 3.28 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.60 - 1.44 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 440.

Ejemplo 116: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



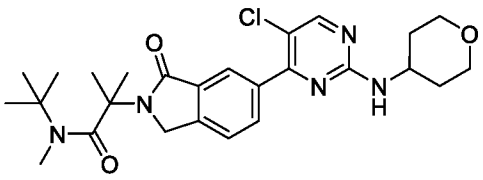
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.78 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.37 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.43 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ =440.

Ejemplo 117: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



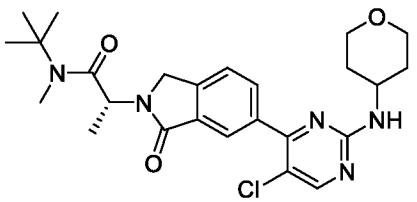
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.13 - 7.00 (4H, m), 4.65 (2H, s), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.78 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.83 - 2.71 (6H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 504.

Ejemplo 118: N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N,2-dimetilpropanamida



El producto se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar como se describe en el Ejemplo 2. En este caso, después de 1 h, se añadió más N,2-dimetilpropan-2-amina (1.2 eq.) y la reacción se dejó agitando durante la noche. Se añadieron N,2-dimetilpropan-2-amina (1.2 eq.), y HATU (1.1 eq.) adicionales y la mezcla se agitó durante 4 horas. Finalmente, se añadió 1.2 equivalentes de N,2-dimetilpropan-2-amina (1.2 eq.) y la reacción se agitó durante la noche. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 8H), 1.34 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 500.

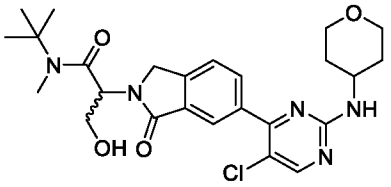
Ejemplo 119: (2R)-N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilpropanamida



El producto se preparó siguiendo un procedimiento análogo/similar como se describe en el Ejemplo 2. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 5.26 (1H, q), 4.60 (1H, d), 4.52 (1H, d), 3.98 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.30 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 1.36 - 1.32 (12H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 486.

Nota: Es posible que el producto se haya epimerizado parcialmente durante la reacción como se muestra con el análisis de HPLC quiral del producto final.

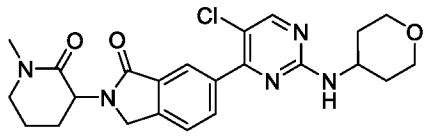
Ejemplo 120: N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-metilpropanamida



Se añadió TBAF (1M en THF, 0.055 mL, 0.055 mmol) a una solución de (2S)-N-terc-butil-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilpropanamida (Preparación 164, 28 mg, 0.045 mmol) en THF (0.5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se paró mediante la adición de NaHCOs acuoso saturado y agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, después se transfirió a un embudo separación. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo

y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se absorbieron en sílice. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (13 mg, 55%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d),7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 5.24 (1H, dd), 7.93 (1H, t), 4.61 (2H, s), 3.71 - 3.97 (5H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 2.97 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.

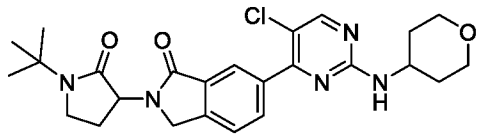
Ejemplo 121: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla de 2,4,5-tricloropirimidina (0.13 mL, 1.17 mmol), 2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 109) (288 mg, 0.78 mmol) y carbonato de potasio (215 mg, 1.56 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.6 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos.

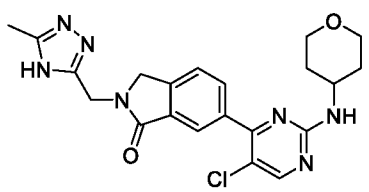
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (45 mg, 0.039 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrío a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) y oxan-4-amina (0.14 mL, 1.4 mmol) y se añadió diisopropiletilamina (0.30 mL, 1.70 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (25 mL). La fase acuosa ácida se basificó con una solución de hidróxido de sodio 2 M a un pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (80 mg, 25%) como una espuma amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.75 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98 - 3.78 (3H, m), 3.41 - 3.33 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.18 - 2.04 (1H, m), 2.04 - 1.93 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd). LC-MS: $[M+H]^+$ = 456.

Ejemplo 122: 2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según el Ejemplo 121 a partir de 2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 108) (150 mg, 0.38 mmol). El compuesto del título (96 mg, 50%) se obtuvo como una espuma amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, s), 4.94 (1H, dd), 4.62 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.59 - 3.51 (1H, m), 3.49 - 3.34 (3H, m), 2.30 - 2.20 (1H, m), 2.15 - 2.00 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.54 (2H, dt), 1.37 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 484.

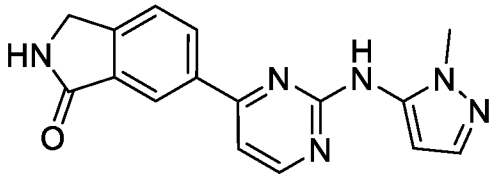
Ejemplo 123: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Trietilamina (0.065 mL, 0.47 mmol), acetato de amonio (120 mg, 1.55 mmol) y gel de sílice (120 mg) se añadieron a una solución de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetohidrazida (Preparación 111) (66 mg, 0.16 mmol) y yodohidrato de etanimidotioato de metilo (36 mg, 0.16 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó a 120°C durante 2.5 h. La reacción se enfrió a temperatu-

ra ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró con celita. El filtrado se lavó con agua (20 mL) y salmuera (2x20 mL) después se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, metanol al 0-10% en acetato de etilo) proporcionó un cristal incoloro, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 52%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 13.50 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.74 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57 - 1.47 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 440.

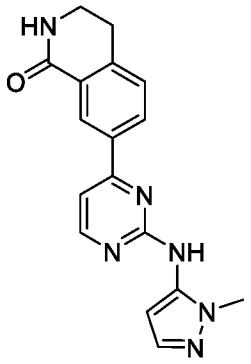
Ejemplo 124: 6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

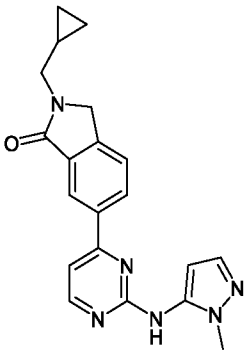
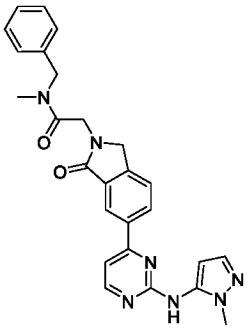
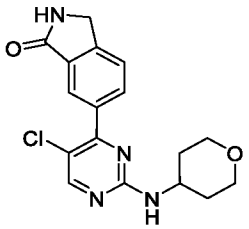
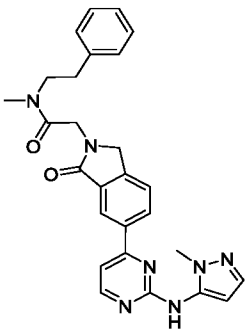


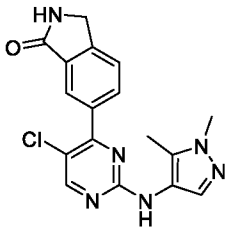
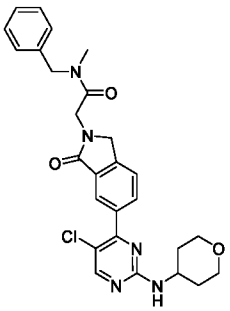
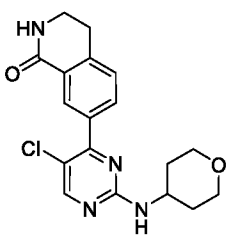
Una mezcla agitada de 4-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (Preparación 113) (250 mg, 1.19 mmol, 70% pura), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 63) (773 mg, 2.39 mmol), K_2CO_3 (330 mg, 2.39 mmol) y 1,4-dioxano : agua (3 : 1, 4 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0.06 mmol) y la reacción se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante un total de 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (46 mg, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.54 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48 - 7.45 (2H, m), 6.39 (1H, d), 4.56 (2H, s), 3.80 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ = 307.

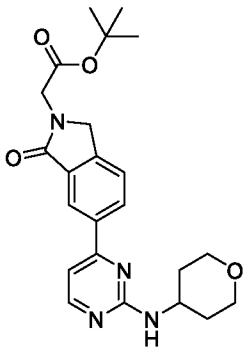
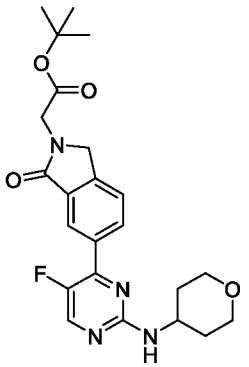
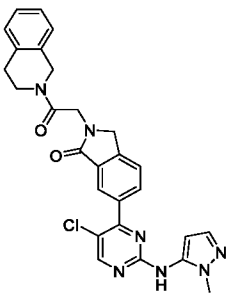
Ejemplos 125-135

Se prepararon a partir del éster de boronato y la 4-cloropirimidina sustituida correspondiente usando un procedimiento análogo al Ejemplo 124:

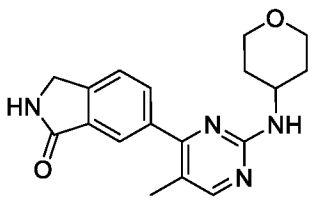
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
125		7-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.71 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.38 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.09 (2H, t).	321

126		2-(ciclopropilmetil)-6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.52-8.50 (2H, m), 8.38 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.46 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.72 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.54 (2H, d), 1.20-1.11 (1H, m), 0.68-0.60 (2H, m), 0.44-0.37 (2H, m).	361
127		N-bencil-N-metil-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	(Me-d_3-OD): 8.55 (0.6H, d), 8.51 (1.4H, dd), 8.42-8.37 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.52-7.26 (8H, m), 6.39 (1H, d), 4.73 (0.7H, s), 4.70 (1.3H, s), 4.67-4.63 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s).	468
128		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.57 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, dd), 1.69-1.57 (2H, m).	345
129		N-metil-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-feniletil) acetamida	(Me-d3-OD): 8.55-8.48 (2H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.49-7.43 (2H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.34-7.19 (4H, m), 6.39 (1H, dd), 4.58 (1H, s), 4.52 (1H, s), 4.35 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.80 (1.7H, s), 3.79 (1.3H,	482

			s), 3.71 (1H, t), 3.64 (1H, t), 3.07-2.99 (4H, m), 2.89 (1H, t).	
130		6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 9.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).	355
131		N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil acetamida	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.13-8.03 (1H, m), 7.76-7.60 (1H, m), 7.44-7.27 (5H, m), 4.72 (2H, d), 4.68-4.63 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.98 (2H, dt), 3.54 (2H, dt), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.56 (2H, m).	504
132		7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin -1-ona	(DMSO-d_6): 8.42 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.59-7.51 (1H, m), 7.45 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.45-3.37 (4H, m), 2.99 (2H, t), 1.89-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	359

133		2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetato de terc-butilo	($CDCl_3$): 8.48 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.24-4.12 (1H, m), 4.07-3.98 (2H, m), 3.66-3.55 (2H, m), 2.11 (2H, d), 1.69-1.55 (2H, m), 1.50 (9H, s).	425
134		2-(6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo	(Me-d3-OD): 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.71-4.62 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.16-4.04 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.59 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.71-1.57 (2H, m), 1.51 (9H, s).	443
135		6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] -2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d3-OD): 8.52 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.25-7.13 (5H, m), 6.38-6.33 (1H, m), 4.75-4.64 (6H, m), 3.83 (2H, q), 3.80-3.73 (3H, m), 3.02 (1H, t), 2.90 (1H, t).	514

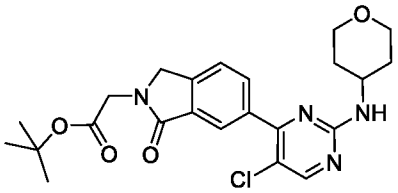
Ejemplo 136: sal del formiato de 6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla agitada de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (157 mg, 0.96 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 63) (250 mg, 0.96 mmol), K_2CO_3 (266 mg, 1.93 mmol) y 1,4-dioxano : agua (3 : 1, 3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante un total de 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 6-(2-

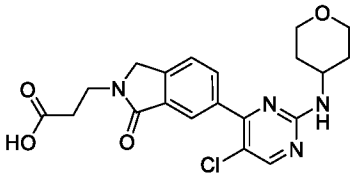
cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona como un sólido incoloro. MS: $[M+H]^+$ = 260/262. Una solución de este material (50 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (117 µL, 0.67 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1.9 mL) se trató con 4-aminooxano (41 µL, 0.39 mmol) y se selló en un recipiente de reacción. La reacción se agitó a 90°C durante 16 horas y después se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 11%) como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.12 - 4.02 (1H, m), 4.00 (1H, t), 3.97 (1H, t), 3.55 (2H, dt), 2.21 (3H, s), 2.06 - 1.98 (2H, m), 1.69 - 1.55 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 325.

Ejemplo 137: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



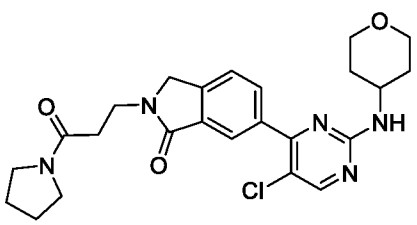
Una solución de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (Preparación 3) (1.87 g, 6.58 mmol, ~60% pura) y DIPEA (2.865 mL, 16.44 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (21.9 mL) se trató con 4-aminooxano (0.998 mL, 9.86 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Una porción de ~100 mg del residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (63 mg). ^1H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.94 (2H, m), 3.60 - 3.51 (2H, m), 2.05 - 1.97 (2H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: $[M+H]^+$ = 459.

Ejemplo 138: ácido 3-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanoico



Una solución agitada de 3-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de metilo (Preparación 125, 550 mg, 1.50 mmol) y DIPEA (785 µL, 4.51 mol) en 1,4-dioxano anhidro (7.5 mL) se trató con 4-aminooxano (277 µL, 1.95 mmol). La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar y después se añadió NaOH (3ml, 1M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El pH se ajustó a -pH 5 con ácido cítrico (5%, ac.) antes de que el producto se extrajera con $CHCl_3$:IPA (3:1, x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 17%) como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.92 (4H, m), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.06 - 1.97 (2H, m), 1.69 - 1.57 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 417.

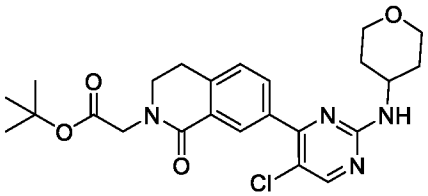
Ejemplo 139: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución agitada del ácido 3-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-

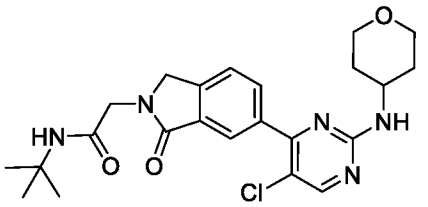
il)propanoico (Ejemplo 138) (99 mg, 0.24 mmol) en 1,4-dioxano anhidro : DMF (3 : 1, 3 mL) bajo nitrógeno se trató con DIPEA (62 µL, 0.36 mmol), HBTU (138 mg, 0.36 mmol) y después pirrolidina (25 µL, 0.36 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se paró añadiendo NaHCOs (ac., sat.). El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 61%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.10 - 4.03 (1H, m), 4.02 - 3.94 (4H, m), 3.58 - 3.51 (4H, m), 3.43 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.05 - 1.94 (4H, m), 1.93 - 1.85 (2H, m), 1.70 - 1.57 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 470.

Ejemplo 140: 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il) acetato de terc-butilo



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 137. Una porción pequeña del bruto (~40 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.43 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 4.28 (2H, s), 4.09 - 4.04 (1H, m), 3.99 (2H, dd), 3.75 (2H, t), 3.59 - 3.51 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.01 (2H, s), 1.69 - 1.56 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: $[M+H]^+$ = 473.

Ejemplo 141: N-terc-Butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

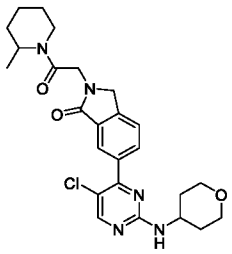
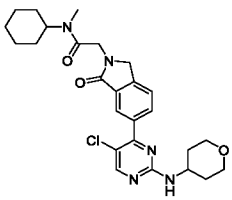
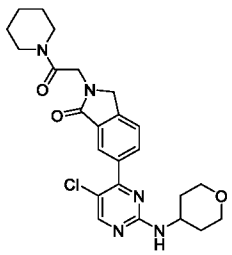


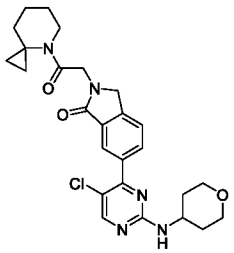
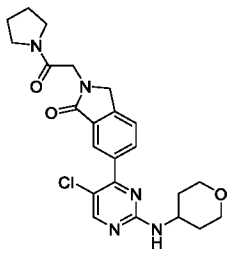
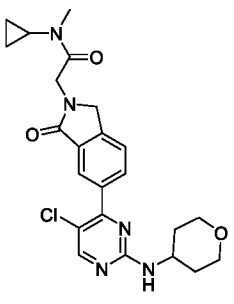
Una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 60 mg, 0.10 mmol, 70% pura) en 1,4-dioxano anhidro/DMF (3 : 1, 1.5 mL) bajo nitrógeno se trató con DIPEA (36 µL, 0.21 mmol), HBTU (81 mg, 0.21 mmol) y después terc-butilamina (17 µL, 0.16 mmol). La reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y se paró añadiendo agua. El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (32 mg, 70%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.95 (2H, m), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.05 - 1.97 (2H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.38 (9H, s). MS: $[M+H]^+$ = 458.

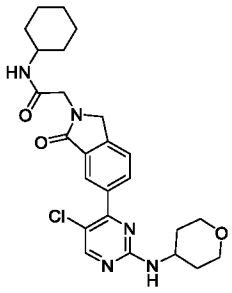
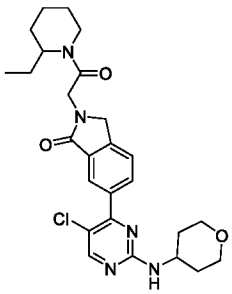
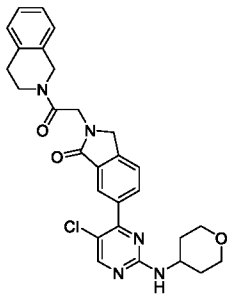
Ejemplos 142-158

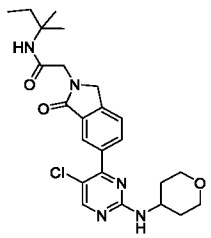
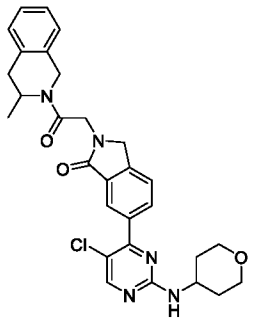
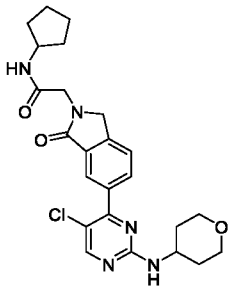
Se prepararon usando un procedimiento similar al Ejemplo 141.

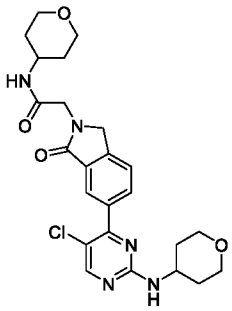
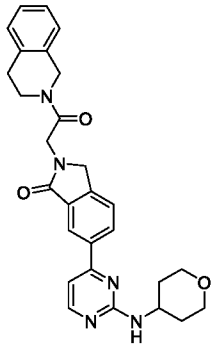
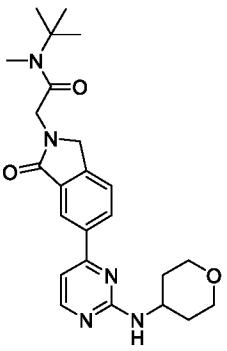
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN Datos (400 Mhz)	MS: $[M+H]^+$

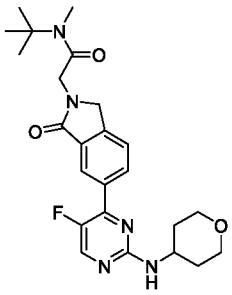
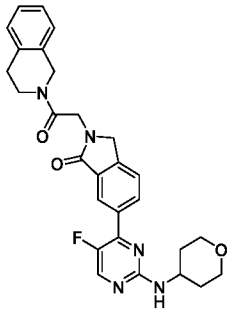
142		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.62 (4H, s), 4.44-4.26 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.86-3.70 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.86-1.57 (7H, m), 1.40 (2H, d), 1.24 (2H, d).	484
143		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclohexil-N-metil acetamida	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 4.62 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.39-4.28 (0.5H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (0.5H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.88 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.76-1.33 (8H, m), 1.27-1.15 (1H, m).	498
144		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.50-3.42 (4H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.51-1.43 (2H, m).	470

145		2-(2-{4-azaspiro[2.5]octan-4-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.76-4.62 (4H, m), 4.12-3.95 (4H, m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.95-1.49 (8H, m), 1.27-0.70 (4H, m).	496
146		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.62 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.49 (2H, t), 2.11-1.98 (4H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	456
147		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-ciclopropil-N-metilacetamida	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.62-4.58 (4H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 2.90-2.81 (4H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 0.95-0.83 (4H, m).	456

148		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclohexilo acetamida	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.63-7.54 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.79-1.65 (4H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.31-1.10 (5H, m).	484
149		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-etilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.64-4.38 (4.5H, m), 4.27 (0.5H, d), 3.99-3.83 (3.5H, m), 3.72 (0.5H, d), 3.43-3.35 2.5H, m), 3.14-3.02 (0.5H, m), 1.90-1.22 (12H, m), 0.97-0.85 (1.5H, m), 0.78 (1.5H, t).	498
150		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 4.73 (1.5H, s), 4.72-4.66 (4.5H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	518

151		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metilbutan-2-il)acetamida	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, q), 1.70-1.57 (2H, m), 1.33 (6H, s), 0.91 (3H, t).	472
152	 Sal de formiato	6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(3-metil-1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.30-7.16 (4H, m), 5.04 (0.5H, d), 4.97-4.90 (0.5H, m), 4.76-4.59 (5H, m), 4.63-4.58 (0.5H, m), 4.35 (0.5H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.30-3.23 (0.5H, m), 3.17-3.07 (0.5H, m), 2.83-2.68 (1H, m), 2.02 (2H, d), 1.69-1.58 (2H, m), 1.27 (1.5H, d), 1.12 (1.5H, d).	532
153		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentilo acetamida	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.92 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.69-1.57 (4H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	470

154		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(oxan-4-il) acetamida	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.91 (5H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.69-1.53 (4H, m).	486
155		6-{2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(CDCl3): 8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.26-7.20 (2H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, d), 5.19 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.26-4.14 (1H, m), 4.08-3.99 (2H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 2.99-2.87 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.79 (2H, s), 1.71-1.56 (2H, m).	484
156		N-terc-butil-N-metil-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida	(CDCl3): 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.07 (1H, d), 5.13 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.28-4.13 (1H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.69-3.56 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.22-2.04 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s).	438

157		N-terc-butil-2-(6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil acetamida	(Me-d3-OD): 8.51 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.74-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s).	456
158		6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(CDCl3): 8.58 (1H, s), 8.30-8.25 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.67 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.12-3.99 (3H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.10 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m).	502

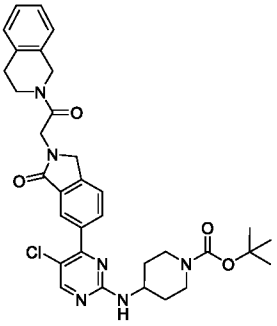
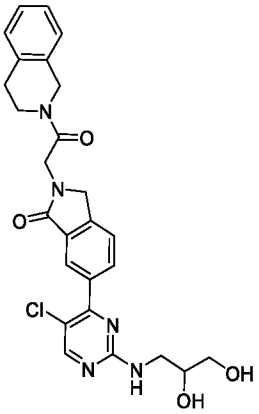
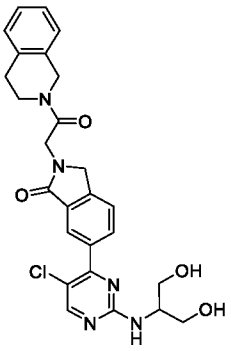
Ejemplos 159-179

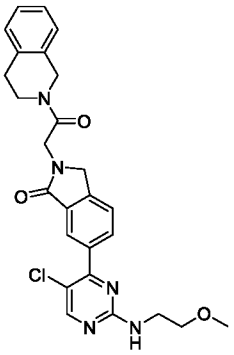
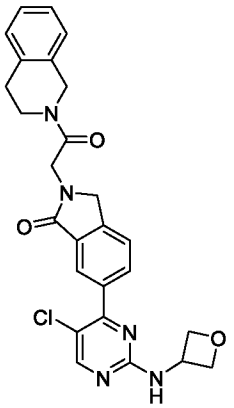
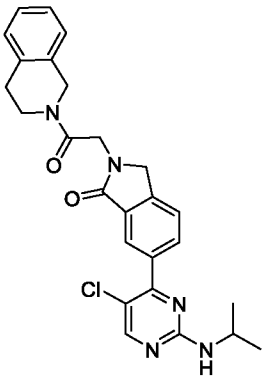
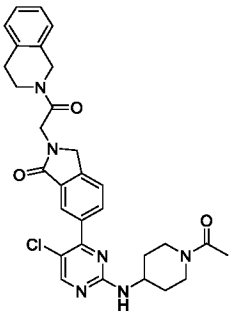
Estos se sintetizaron mediante el siguiente procedimiento.

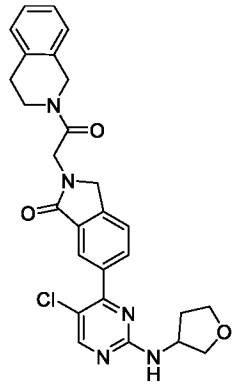
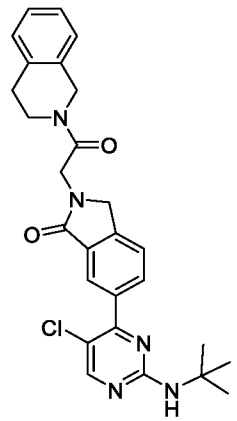
Desplazamiento de S_NAR general.

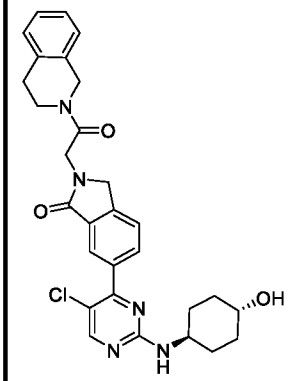
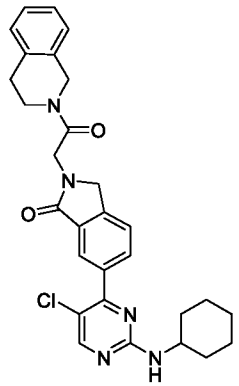
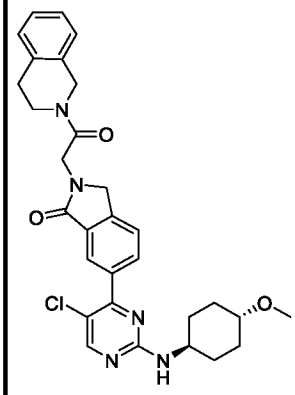
Una mezcla de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 130 mg, 0.29 mmol), amina (0.57 mmol) y DIPEA (0.100 µL, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2.0 mL) se agitó en un recipiente de reacción a 90°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto.

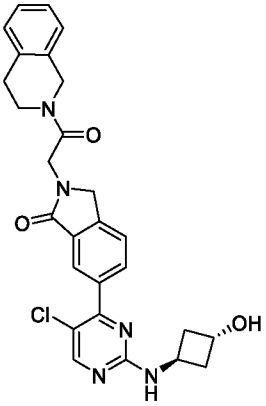
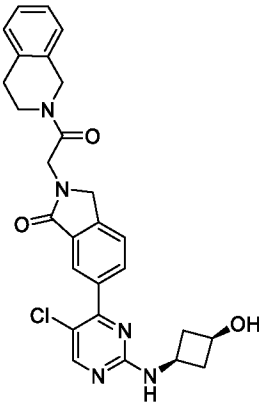
Ejemplo	**Estructura**	**Nombre**	**^{1}H RMN (400 MHz)**	**MS: $[M+H]^+$**

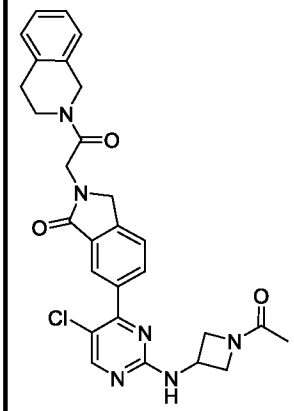
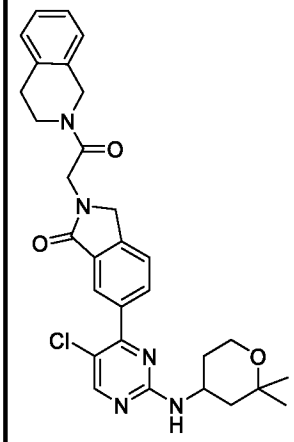
159		4-[(5-cloro-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}pirimidin-2-il)amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.74-7.69 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 4.09-3.99 (3H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.06-2.89 (4H, m), 2.05 (1H, d), 2.01 (1H, s), 1.50-1.46 (11H, m).	615
160		6-{5-cloro-2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.76-4.65 (6H, m), 3.89-3.81 (3H, m), 3.66-3.54 (3H, m), 3.47 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508
161		6-{5-cloro-2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.21-4.14 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.78-3.74 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508

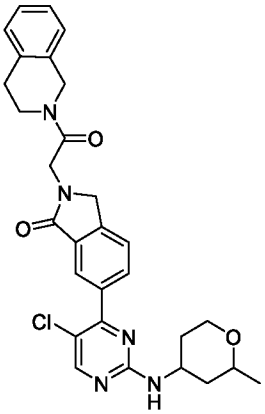
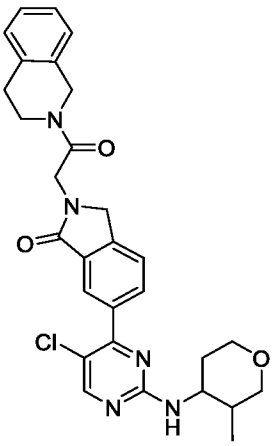
162		6-{5-cloro-2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.19 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	492
163		6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.39 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.21 (4H, d), 5.13-5.06 (1H, m), 4.96 (2H, t), 4.77-4.63 (8H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t).	490
164		6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.25-7.15 (4H, m), 4.75-4.63 (6H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.26 (6H, d).	476
165		6-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloropirimidin -4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.15-4.07	559

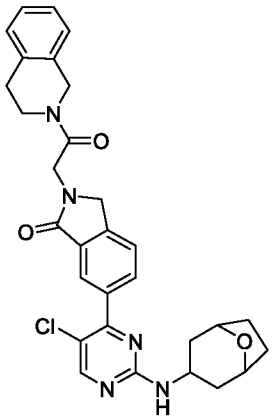
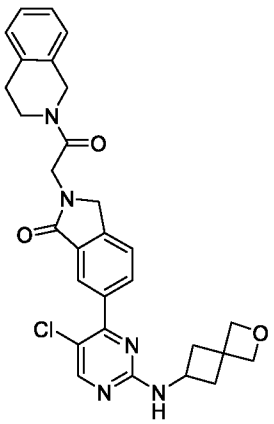
			(1H, m), 3.94 (1H, d), 3.88-3.81 (2H, m), 3.30-3.26 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.97-2.86 (2H, m), 2.18-2.06 (5H, m), 1.53 (2H, d).	
166		6-{5-cloro-2-[(oxolan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.18 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.04-3.96 (2H, m), 3.89-3.82 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.37-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m).	504
167		6-[2-(terc-butilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.30-8.23 (1H, m), 8.12-8.05 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.25-7.16 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.88-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.48 (9H, s).	490

168		6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiyciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 4.50 (1H, s), 3.77 (1H, t), 3.73-3.61 (2H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.88 (4H, dd), 1.37-1.18 (4H, m).	532
169		6-[5-cloro-2-(ciclohexil amino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.05 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 3.88-3.79 (3H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.07-2.00 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.46-1.28 (5H, m).	516
170		6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.53-7.42 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 3.77 (1H, t), 3.74-3.64 (2H, m), 3.24 (3H,	546

			s), 3.17-3.05 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.06-1.91 (4H, m), 1.39-1.28 (2H, m), 1.26-1.15 (2H, m).	
171		6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03-7.97 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.25-7.18 (5H, m), 4.97 (1H, d), 4.64-4.57 (6H, m), 4.37-4.28 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.28-2.21 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m).	504
172		6-(5-cloro-2-{[cis-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02-7.96 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.21 (4H, d), 4.77 (1H, s), 4.60 (6H, d), 3.88-3.75 (3H, m), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.85-2.78 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m).	[M-H] ion502

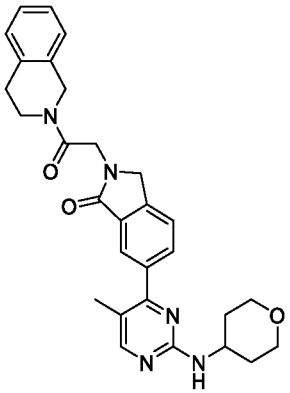
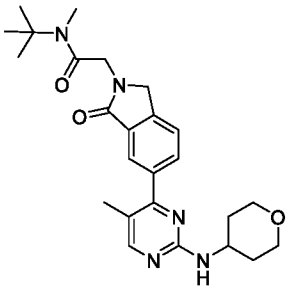
173		6-{2-[(1-acetilazetidin-3-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d_6): 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77 (0.8H, s), 4.63 (1.2H, s), 4.62-4.54 (5H, m), 4.40 (1H, t), 4.12 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 3.87-3.80 (1H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.76 (3H, s).	531
174		6-{5-cloro-2-[(2,2-dimetiloxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.88-3.77 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.04-1.95 (2H, m), 1.56-1.46 (1H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s).	546

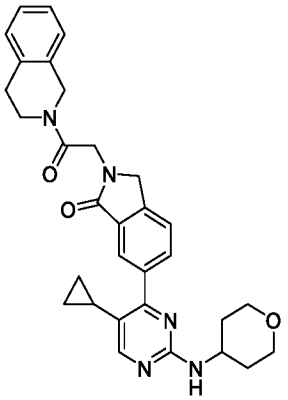
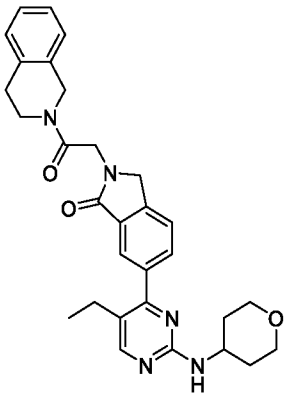
175		6-{5-cloro-2-[(2-metil oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.38 (0.7H, s), 8.35 (0.3H, s), 8.26 (0.7H, s), 8.24 (0.3H, s), 8.12-8.06 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.24-7.16 (4H, m), 4.76-4.62 (6H, m), 4.32-4.25 (0.7H, m), 4.11-3.97 (0.7H, m), 3.94-3.78 (4.3H, m), 3.61-3.49 (0.7H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.10-1.98 (0.8H, m), 1.96-1.79 (2.2H, m), 1.67-1.58 (0.7H, m), 1.52 (0.3H, dd), 1.21 (0.9H, d), 1.18 (2.1H, d).	532
176		6-{5-cloro-2-[(3-metiloxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.25-7.16 (4H, m), 4.76-4.63 (6H, m), 4.32-4.24 (0.5H, m), 4.03-3.75 (4.5H, m), 3.73-3.57 (1.5H, m), 3.57-3.48 (0.5H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.26-2.17 (0.5H, m), 2.04-1.98 (0.5H, m), 1.96-1.85 (0.5H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.66-1.55	532

			(0.5H, m), 1.02 (1.5H, d), 0.92 (1.5H, d).	
177		6-[5-cloro-2-({8-oxa bici-clo[3.2.1]octan-3-il}amino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hi-droisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, br s), 8.28-8.24 (1H, m), 8.12-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.74-4.67 (6H, m), 4.45 (2H, s), 4.41-4.32 (1H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.03-1.90 (6H, m), 1.73-1.63 (2H, m).	[M-H] 542
178		6-[5-cloro-2-({2-oxa spi-ro[3.3]heptan-6-il}amino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hi-droisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.78 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.72-4.61 (7H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.78-2.70 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m).	530

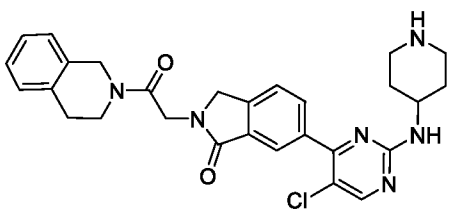
Ejemplos 179-182

Se prepararon usando un procedimiento similar a los Ejemplos 159-179 a partir de las 2-cloropirimidinas (Preparaciones 129-132) y aminas correspondientes.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
179		6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(CDCl3): 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.85-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.21-4.06 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.82 (2H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m).	498
180		N-terc-butil-N-metil-2-(6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	(CDCl3): 8.16 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.09 (1H, d), 4.04-3.76 (2H, m), 3.62-3.37 (2H, m), 3.05-2.90 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.13-2.01 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m), 1.44 (9H, s).	452

181		6-{5-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetra hidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(CDCl3): 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.25-7.13 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.72-4.63 (2H, m), 4.60 (2H, d), 4.16-4.06 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.62-3.52 (2H, m), 3.00-2.89 (2H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.68-1.55 (2H, m), 0.93-0.81 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m).	360
182		6-{5-etil-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(CDCl3): 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.26-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.22-4.04 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.61-3.52 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.57 (2H, q), 2.12-2.04 (2H, m), 1.61-1.52 (2H, m), 1.09 (3H, t).	512

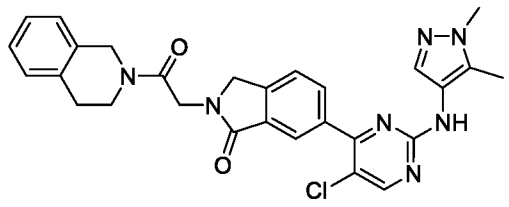
Ejemplo 183: clorhidrato de 6-{5-cloro-2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según el procedimiento general anterior con el siguiente paso de desprotección adicional. Una mezcla de 4-[(5-cloro-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-

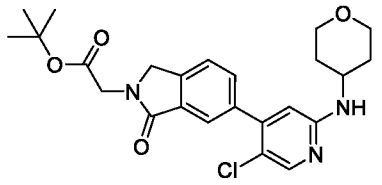
il}pirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (~80 mg, 0.13 mmol), EtOAc saturado con HCl (2 mL) y MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a sequedad al vacío. Después se añadió EtOAc y el nuevo precipitado se aisló mediante filtración y después se volvió a disolver en MeOH. La solución se volvió a evaporar al vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl (74 mg, 102%) como un sólido amarillo muy pálido. MS: $[M+H]^+$ = 517.

Ejemplo 184: 6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



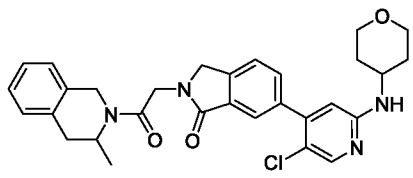
Una mezcla agitada de 4,5-dicloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (Preparación 122, 233 mg, 0.27 mmol, 70% pura), 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 112 mg, 0.18 mmol) y K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) en 1,4-dioxano : agua (3 : 1, 2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.0.01 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante un total de 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. . El producto se extrajo con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 47%) como un sólido amarillo pálido. RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.40 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.74 - 7.66 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.25 - 7.19 (4H, m), 4.77 - 4.63 (6H, m), 3.84 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.25 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ = 528.

Ejemplo 185: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla agitada de 4-bromo-5-cloro-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina (Preparación 135, 310 mg, 1.06 mmol), 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]acetato de terc-butilo (Preparación 2, 397 mg, 1.06 mmol) y K_2CO_3 (294 mg, 2.13 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 : 1, 4 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante un total de 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Aproximadamente 40 mg del residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg) como un sólido incoloro. RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 6.57 (1H, s), 4.66 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.02 - 3.93 (3H, m), 3.61 - 3.53 (2H, m), 2.05 - 1.97 (2H, m), 1.62 - 1.53 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: $[M+H]^+$ = 458.

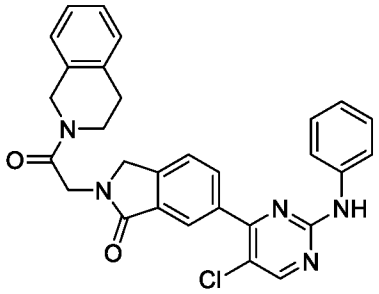
Ejemplo 186: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-2-[2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 136, 130 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3.2 mL) bajo nitrógeno se trató con DIPEA (113 µL, 0.65 mmol), HBTU (250 mg, 0.65 mmol) y después 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (71 mg, 0.49 mmol). Después de 16 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases

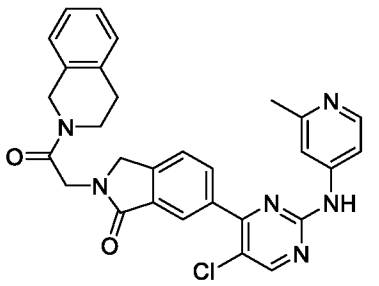
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 34%) como un sólido incoloro. RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74 - 7.67 (2H, m), 7.23 (4H, d), 6.57 (1H, s), 5.04 (1H, d), 4.73 - 4.64 (5H, m), 4.64 - 4.60 (1H, m), 4.38 - 4.31 (1H, m), 3.99 (3H, d), 3.60 - 3.54 (4H, m), 3.17 - 3.08 (1H, m), 2.82 - 2.69 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.62 - 1.50 (2H, m), 1.27 (2H, d), 1.12 (2H, d). MS: $[M+H]^+$ = 531.

Ejemplo 187: 6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



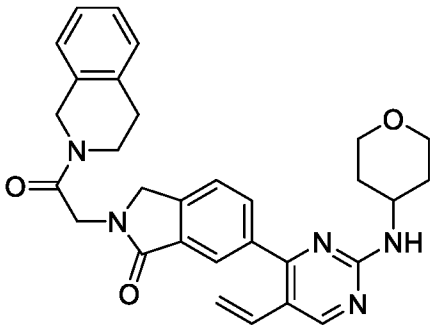
Se añadió carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol) a una solución de anilina (0.035 mL, 0.38 mmol) y 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 113 mg, 0.25 mmol) en MeCN (2 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos, antes de añadir XPhos (9 mg, 0.013 mmol) y bis (dibencilidenacetona)paladio (7 mg, 0.013 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo radiación de microondas a 150ºC durante 30 minutos. La mezcla se dividió entre agua (10 mL) y EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 7%). 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.51 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.37 - 7.25 (3H, m), 7.24 - 7.19 (4H, m), 7.01 (1H, t), 5.50 (2H, s), 4.69 (4H, d), 3.84 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t). MS: $[M+H]^+$ = 510.

Ejemplo 188: 6-{5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



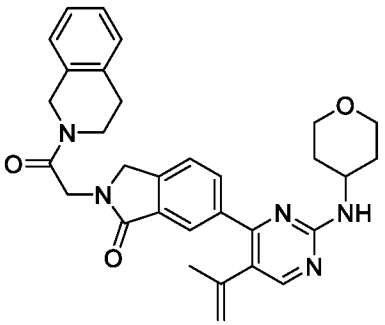
Se preparó a partir de 4,5-dicloro-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-2-amina (Preparación 139) y 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 124. 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.99 - 7.88 (2H, m), 7.78 (1H, dd), 7.27 - 7.14 (4H, m), 4.77 - 4.63 (6H, m), 3.89 - 3.80 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.69 - 2.54 (3H, m). MS: $[M+H]^+$ = 525.

Ejemplo 189: 6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(etenil)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



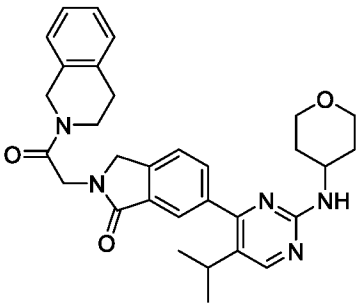
Una solución de 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 150, 52 mg, 0.1 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (16 mg, 0.12 mmol) y fluoruro de cesio (30 mg, 0.2 mmol) en DME (1 mL) y agua (1 mL) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de ella durante 5 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (8 mg, 0.01 mmol) y la mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 140ºC durante 20 minutos. La mezcla se dividió entre agua (10 mL) y EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se evaporaron al vacío y se purificaron usando HPLC preparativa (método básico). El sólido resultante se trituró con MeOH y Et_2O para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 4%). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.55 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.86 - 7.78 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25 - 7.15 (4H, m), 6.58 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.22 - 4.09 (1H, m), 4.01 (2H, d), 3.89 - 3.80 (2H, m), 3.64 - 3.44 (2H, m), 3.01 - 2.87 (2H, m), 2.09 (2H, d), 1.67 - 1.52 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 510.

Ejemplo 190: 6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó de manera análoga al Ejemplo 190 usando isopropenil trifluoroborato de potasio. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.37 - 8.04 (2H, m), 7.52 (2H, s), 7.34 - 6.99 (4H, m), 6.22 - 5.90 (1H, m), 5.12 (1H, d), 4.95 - 4.49 (6H, m), 4.15 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.94 (2H, d), 2.07 (2H, s), 1.86 - 1.48 (5H, m). MS: $[M+H]^+$ = 524.

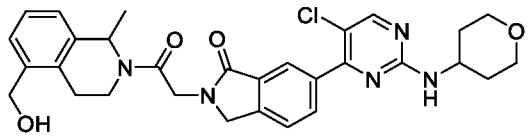
Ejemplo 191: 6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(propan-2-il)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución de 6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 190, 30 mg, 0.057 mmol) en MeOH (3 mL) se trató con paladio sobre carbono (10% en peso) (5 mg, 0.005 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 96 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con MeOH y se concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se vertió en un cartucho de intercambio de iones SCX. El cartucho

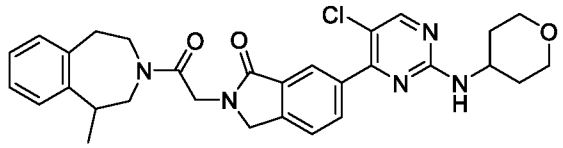
se lavó con MeOH y el producto se eluyó con una solución de amoníaco 2M en MeOH. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.5 mg, 5%). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.37 (1H, s), 7.98 - 7.93 (1H, m), 7.70 - 7.61 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25 - 7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.20 - 4.04 (1H, m), 4.04 - 3.94 (2H, m), 3.91 - 3.77 (2H, m), 3.63 - 3.50 (2H, m), 3.10 - 2.87 (3H, m), 2.14 - 2.02 (2H, m), 1.65 - 1.49 (2H, m), 1.32 - 1.16 (6H, m). MS: $[M+H]^+$ = 526.

Ejemplo 192: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



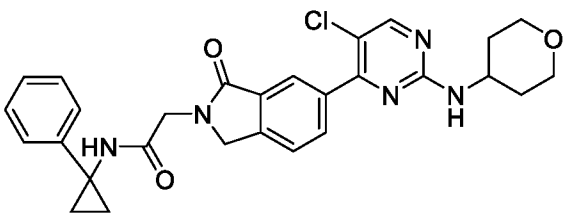
Se añadió TBAF (1M en THF) (0.588 ml, 0.588 mmol) a una solución de 2-[2-(5-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (390 mg, 0.490 mmol) en THF (5 ml, 61.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se paró mediante la adición de NaHCOs saturado y agua (15 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml).Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, 0 - 8 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 0.299 mmol, 61.1%) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, 297K, DMSO-d6) δ 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.12 - 7.31 (m, 3H), 5.44 (q, 0.7H), 5.23 (q, 0.3 H), 5.07 - 5.13 (m, 1H), 4.41 - 4.71 (m, 6H), 3.82 - 4.06 (m, 4H), 3.47 - 3.57 (m, 0.7H), 3.33 - 3.42 (m, 2H), 3.03 - 3.13 (m, 0.3H), 2.73 - 2.96 (m, 1.4H), 2.60 - 2.71 (m, 0.6H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.47 - 1.61 (m, 2.9H), 1.40 (d, 2.1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.

Ejemplo 193: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según el Ejemplo 2 usando diisopropiletilamina como base y DMF como disolvente. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método básico) (0.007 g, 11.6% de rendimiento) en este caso. 1H RMN (400 MHz, 297K, DMSO-d6) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.22 - 7.06 (4H, m), 4.64 - 4.52 (1H, m), 4.51 - 4.37 (3H, m), 3.99 - 3.74 (5H, m), 3.66 (1H, t), 3.53 - 3.37 (3.5H, m), 3.21 - 3.10 (1.5 H, m), 3.08 - 2.79 (1H, m), 1.85 (d, 2H), 1.53 (2H, qd), 1.32 (1.3 H, d), 1.20 (1.7H, d). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, T=373K) δ 8.40 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.71 - 7.66 (1H, m), 7.21 - 7.04 (5H, m), 4.55 - 4.37 (4H, m), 4.04 - 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.85 - 3.79 (1H, m), 3.68 (2H, br. s), 3.59 - 3.37 (4H, m), 3.29 - 3.20 (1H, m), 3.14 - 3.07 (1H, m), 1.92 - 1.87 (2H, m), 1.65 - 1.55 (2H, m), 1.30 (3H, br. d). LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.

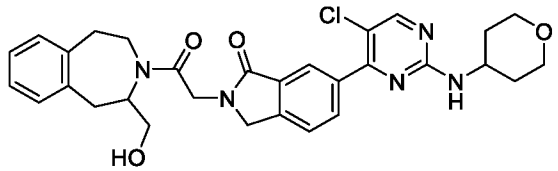
Ejemplo 194: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclopropil)acetamida



Se añadió 1-fenilciclopropanamina (30.6 mg, 0.218 mmol) en DMF (1.0 mL) a una solución agitada enfriada en hielo del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (80 mg, 0.199 mmol), anhídrido 1-propanofosfónico (T3P, 50% en peso en EtOAc) (176 µl, 0.298 mmol) y trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) en DMF (3.0 mL) bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M (ac.) (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NaHCOs saturada (1 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para

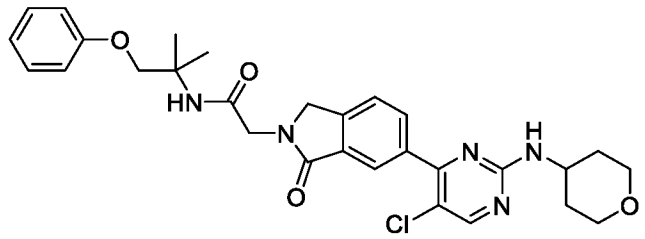
proporcionar el compuesto del título (78 mg, 0.148 mmol, 74.3%) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.87 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.67 - 7.56 (1H, br m), 7.33 - 7.23 (2H, m), 7.21 - 7.10 (3H, m), 4.60 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.91 - 1.79 (2H, m), 1.52 (2H, qd), 1.17 (4H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 518.

Ejemplo 195: 6-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-[2-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se preparó según el Ejemplo 2. Después de la purificación mediante cromatografía (SiO_2), el producto se purificó más mediante HPLC preparativa (Gilson, ácido (ácido fórmico 0.1%), Ácido, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (7 mg, 9%). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dt), 7.97 (1H, ddd), 7.70 (1H, dd), 7.63 (1H, br. s), 7.16 - 7.04 (3.4H, m), 7.02 - 6.95 (0.6H, m), 4.99 (0.6H, t), 4.73 (0.4H, t), 4.66 - 4.30 (4.6H, m), 4.25 - 4.11 (1.4H, m), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.56 - 3.36 (3H, m), 3.08 - 2.83 (5H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (se observó mezcla de rotámeros). LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.

Ejemplo 196: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-1-fenoxipropan-2-il)acetamida

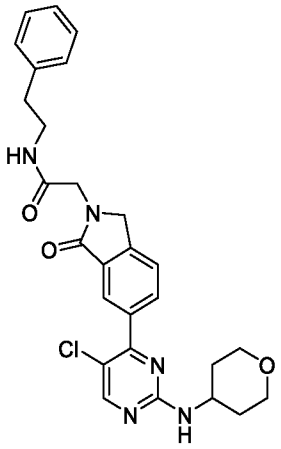
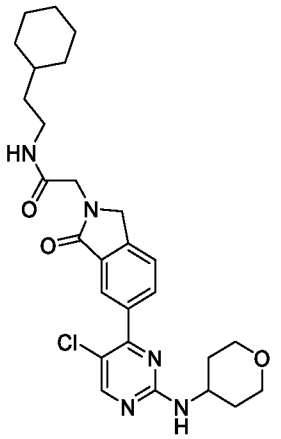
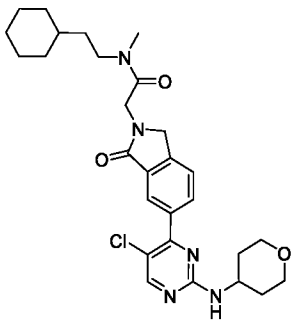


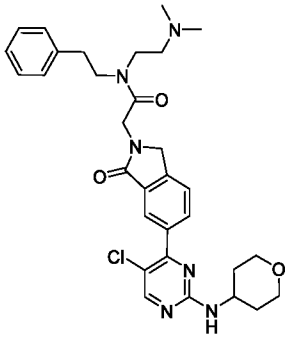
Una mezcla agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (70 mg, 0.170 mmol), 2-metil-1-fenoxipropan-2-amina (29.6 mg, 0.170 mmol) y trietilamina (71.2 µL, 0.511 mmol) en DMF (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió anhídrido 1-propanofosfónico (T3P, 50% en peso en EtOAc) (150 µL, 0.252 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (5 mL) y el precipitado incoloro resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (método básico) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0.045 mmol, 26.2% de rendimiento) como un polvo incoloro. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 - 8.29 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.20 - 7.14 (2H, m), 6.88 (1H, tt), 6.75 - 6.70 (2H, m), 6.23 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.13 - 3.95 (5H, m), 3.54 (2H, td), 2.09 - 2.01 (2H, m), 1.57 (2H, dtd), 1.45 (6H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 550.

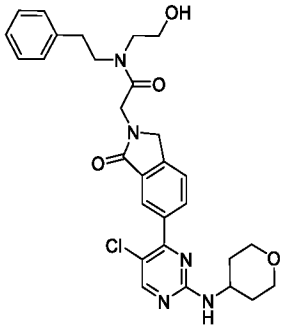
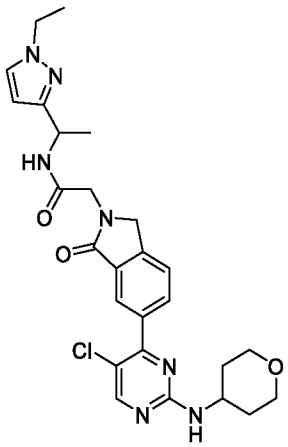
Los Ejemplos 197 a 295 se sintetizaron de la siguiente manera.

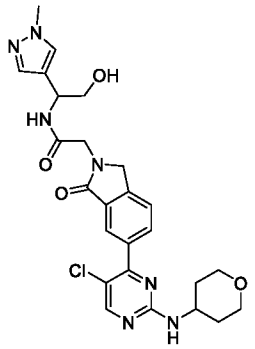
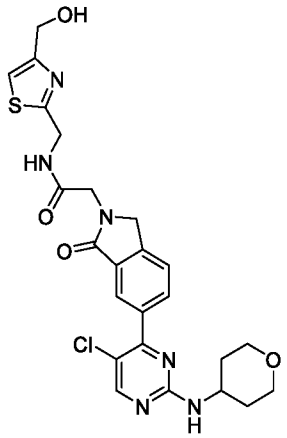
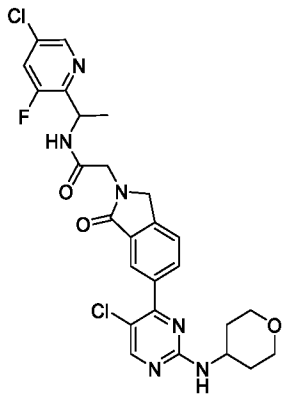
Al HATU o TBTU (1.5 eq.) y el ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (1.0 eq.) se añadió DCM (0.05-0.10 M), después DIPEA (1.2 a 3.5 eq.) bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se añadió la pareja de acoplamiento de la amina. La mezcla se agitó durante 2-16 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró diluyendo con ácido cítrico (5%, ac.) y extrayendo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Los productos se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía de sílice o HPLC preparativa de fase reversa.

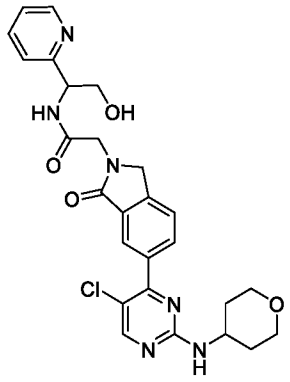
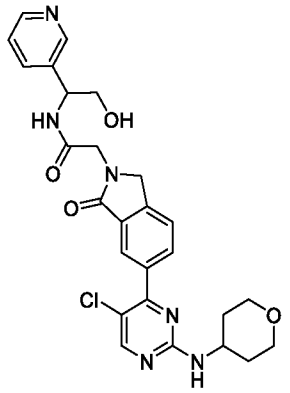
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

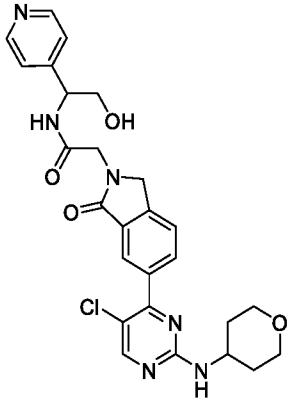
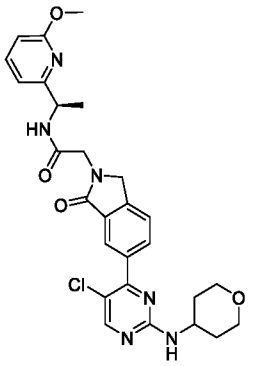
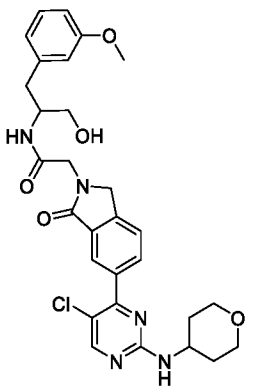
197		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-feniletil) acetamida	(Me-d3-OD): 8.38-8.35 (1H, m), 8.25-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.30-7.17 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.51-3.47 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.59 (2H, m).	506
198		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclo hexile-til)acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.27 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.56 (7H, m), 1.44 (2H, q), 1.40-1.13 (4H, m), 1.02-0.89 (2H, m).	512
199		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclo hexiletil)-N-metilacetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, d), 4.57 (2H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.50-3.41 (2H, m), 3.13 (2H, s), 2.97 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.88-1.53	526

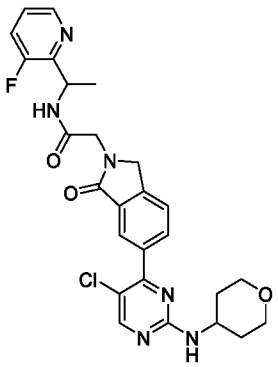
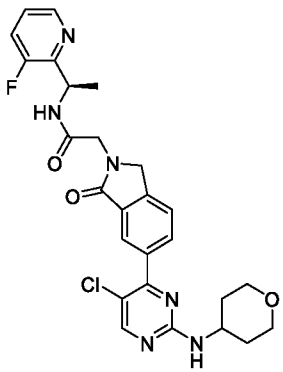
			(8H, m), 1.48 (1H, q), 1.41-1.17 (4H, m), 1.12-0.91 (2H, m).	
200		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-(2-feniletil)acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.12-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.42-7.17 (5H, m), 4.65 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.25 (1H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.93 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.65-3.49 (4H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.55 (2H, q), 2.33 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	577

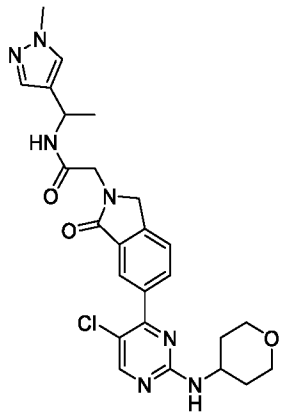
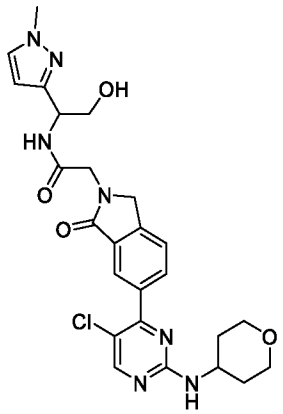
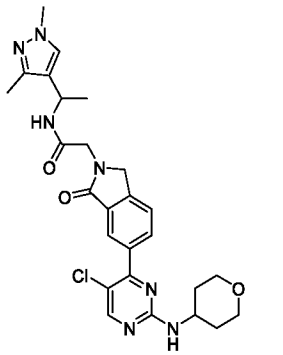
201		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi etil)-N-(2-feniletil) acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.11-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.16 (5H, m), 4.67 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.24 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.81-3.70 (3H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	550
202		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, d), 6.24 (1H, d), 5.15 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.14 (2H, q), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.43 (3H, t).	524

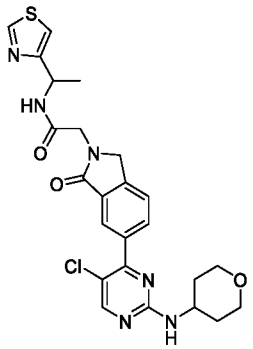
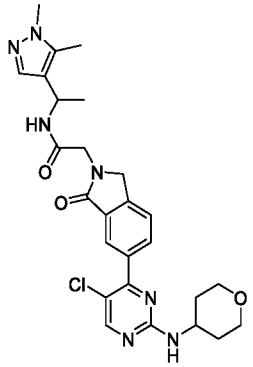
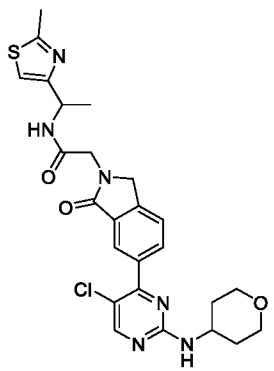
203		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il) etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, dq), 3.54 (2H, dt), 2.06-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	526
204		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]metil}acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.34 (1H, t), 4.71 (4H, s), 4.67 (2H, d), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	529
205		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.40 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 5.40 (1H, dq), 4.65 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	559

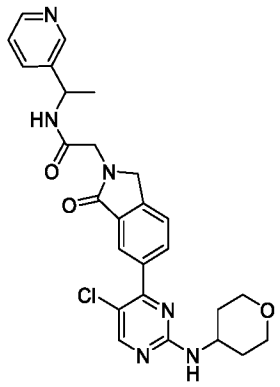
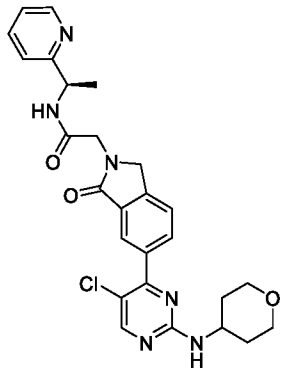
206		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.53 (1H, dq), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.32 (1H, ddd), 5.14 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m).	523
207		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-3-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91-7.86 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, ddd), 5.09 (1H, t), 4.68 (2H, s), 4.47 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, dd), 3.55 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	523

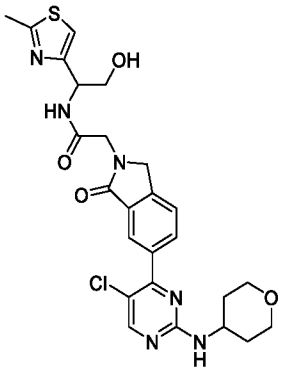
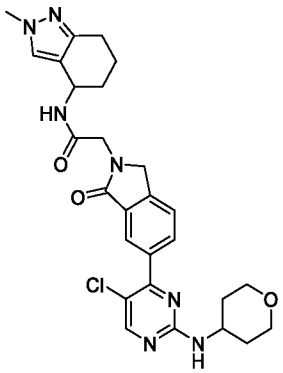
208		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-4-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.53-8.49 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (2H, d), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	523
209		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.05 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	537
210		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.19-7.13 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.26-4.17 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.77 (3H, s),	566

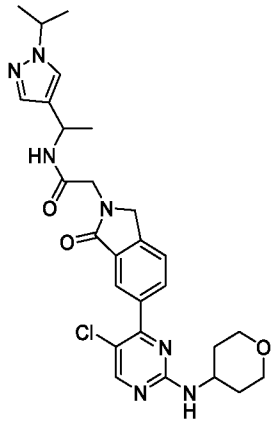
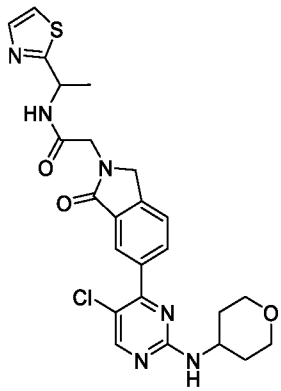
			3.64-3.51 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	
211		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 7.37 (1H, quinteto), 5.48-5.41 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525
212		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, ddd), 7.41-7.34 (1H, m), 5.44 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525

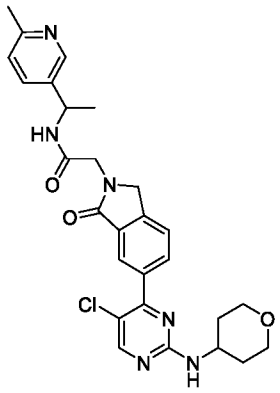
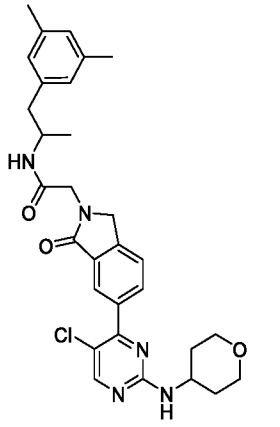
213		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.05-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	510
214		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.06 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.51 (1H, d), 6.28 (1H, d), 5.17-5.13 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.91-3.84 (4H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.58-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	526
215		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, s), 5.09-4.99 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.13-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.21 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d).	524

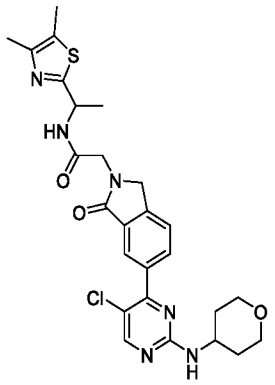
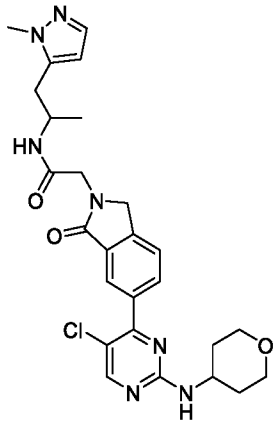
216		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 5.29 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.58 (3H, d).	513
217		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il) etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 4.92-4.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (3H, d).	524
218		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.17 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H,	527

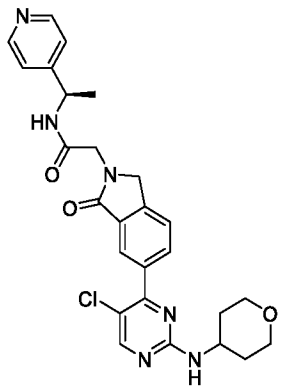
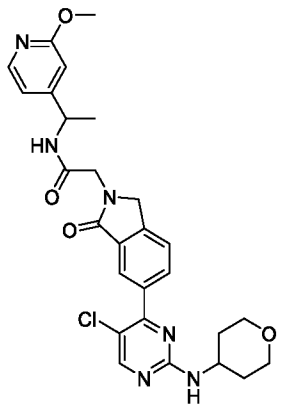
			m), 1.54 (3H, d).	
219		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piridin-3-il)etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.44 (1H, ddd), 5.13 (1H, q), 4.67 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.97 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.55 (3H, d).	507
220		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.50 (1H, ddd), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, ddd), 5.12 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m),	507

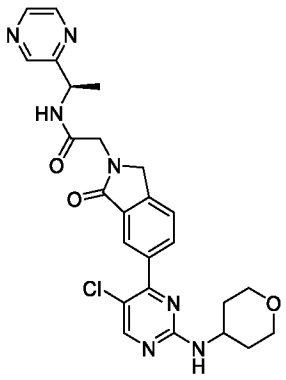
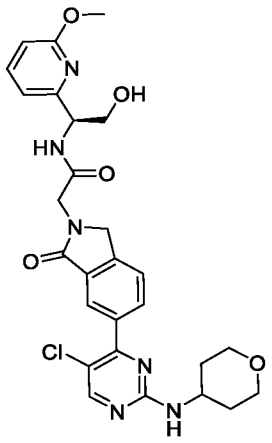
			1.69-1.57 (2H, m), 1.53 (3H, d).	
221		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 5.18 (1H, t), 4.70 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.69 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	543
222		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.47 (1H, s), 5.01 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.67-2.59 (2H, m), 2.05-1.97 (4H, m), 1.89-1.70 (2H, m), 1.70-1.56	536

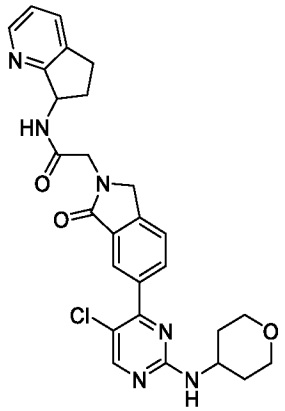
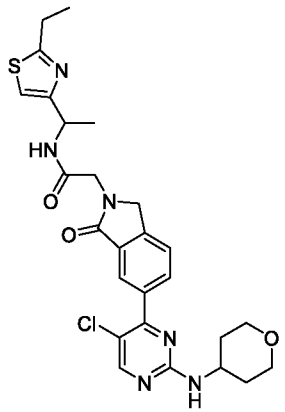
			(2H, m).	
223		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]etil}acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.47 (1H, s), 5.09 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.56-4.43 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.48 (6H, d).	538
224		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.40 (1H, q), 4.70 (2H, s), 4.45 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (5H, m).	513

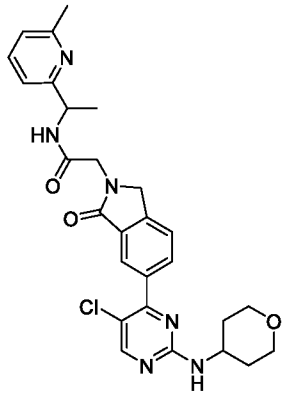
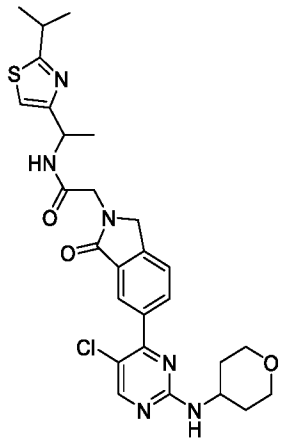
225		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.41 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.29 (1H, d), 5.09 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.41 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.53 (3H, d).	521
226		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,5-dimetilfenil)propan-2-il]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 6.83 (3H, br s), 4.45 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.73 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.26 (6H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.18 (3H, d).	548

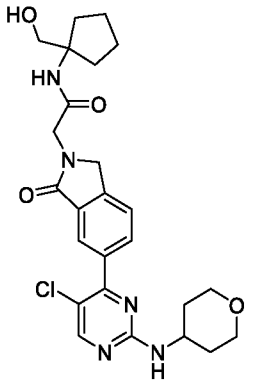
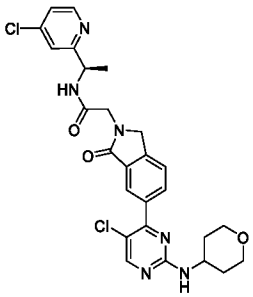
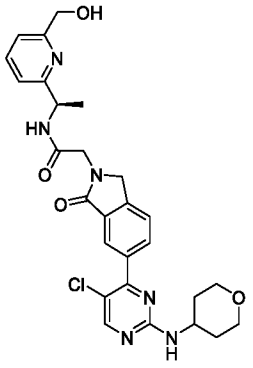
227		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 5.25 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.34 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.28 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.61 (2H, m), 1.59 (3H, d).	541
228		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.29 (1H, d), 6.05 (1H, d), 4.53 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 4.09-3.99 (1H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.81 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.12 (3H, d).	524

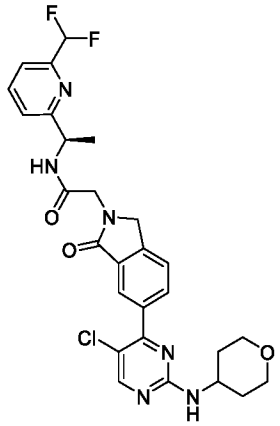
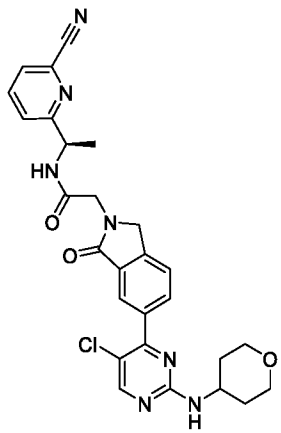
229		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(piridin-4-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.68 (1H, d), 8.53-8.50 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.35-7.32 (2H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.39 (3H, d).	507
230		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 6.94 (1H, dd), 6.75-6.73 (1H, m), 4.94-4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.90-1.79 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	537

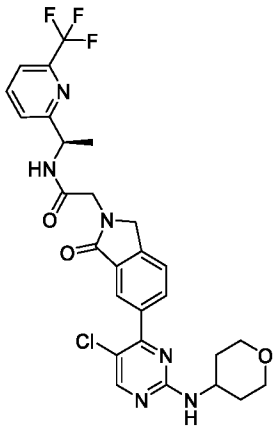
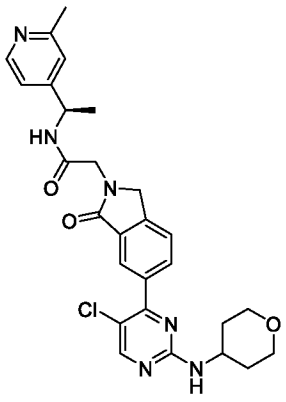
231		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(pirazin-2-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.74 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.11-5.02 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	508
232		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.96 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.90-4.83 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (2H, s), 3.98-3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	553

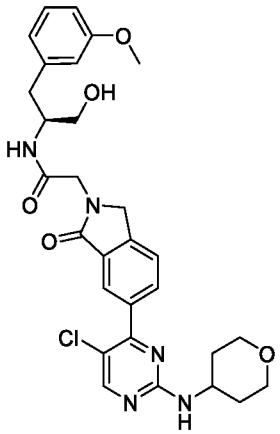
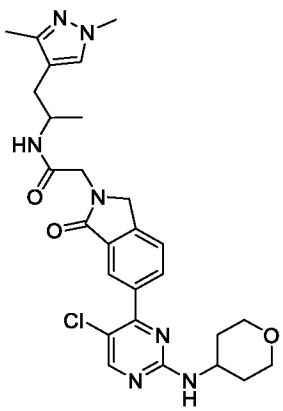
233		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}acetamida	(DMSO-d6): 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.42-8.39 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 7.22 (1H, ddd), 5.28 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.27 (2H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	519
234		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.25 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.97 (2H, q), 1.89-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.30 (3H, t).	541

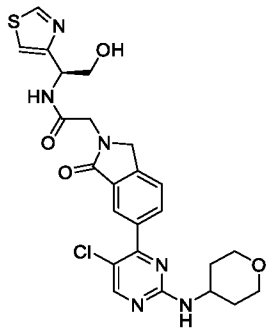
235		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.90 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
236		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etil}acetamida	(DMSO-d6): 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.26 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.28 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.29-3.21 (1H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.33 (6H, d).	555

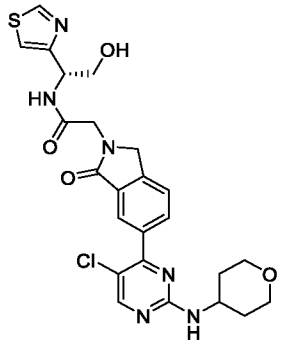
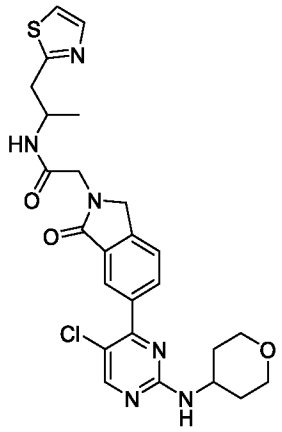
237		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroxime-til)ciclopentil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.03-1.90 (4H, m), 1.84-1.73 (5H, m), 1.72-1.57 (5H, m).	500
238		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-cloropiridin-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.04-4.95 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.42 (3H, d).	541
239		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80-7.72 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 7.34 (1H, d), 7.23 (1H, d), 5.35 (1H, t), 5.02-4.92 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.55 (2H, d), 4.29 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38	537

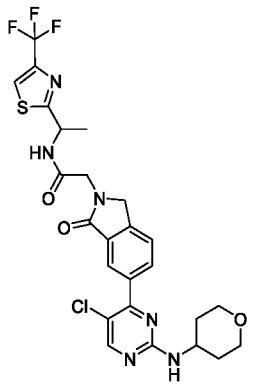
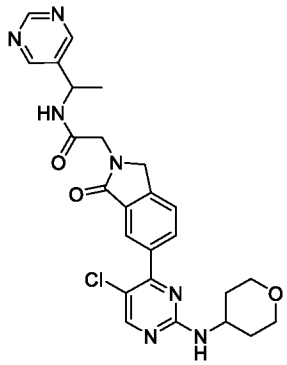
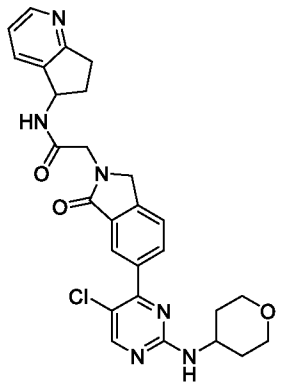
			(2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	
240		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.02-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.57 (3H, dd), 6.92 (1H, t), 5.08-4.98 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, d).	557
241		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-cianopiridin-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-8.02 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.76-7.71 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.07-4.99 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43	532

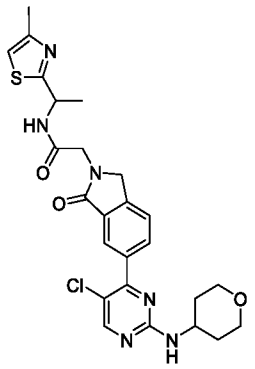
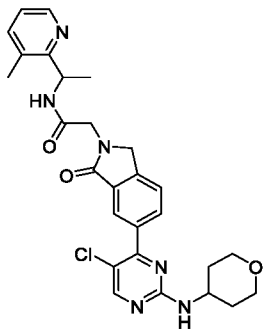
			(3H, d).	
242		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, t), 7.58 (1H, br d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	575
243		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpiridin-4-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.64 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.19 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, m), 4.95-4.85 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-	521

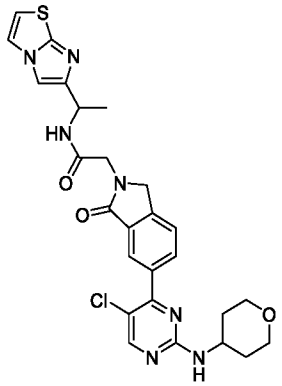
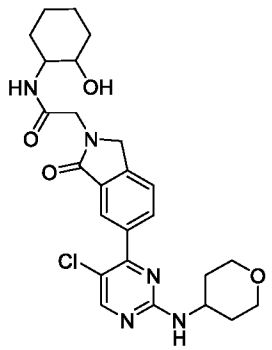
			1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.38 (3H, d).	
244		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-3-(3-metoxifenil) propan-2-il]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.19-7.14 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.25-4.18 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.61-3.50 (4H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 2.79-2.68 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	566
245		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) propan-2-il]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 7.14 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.78 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16	538

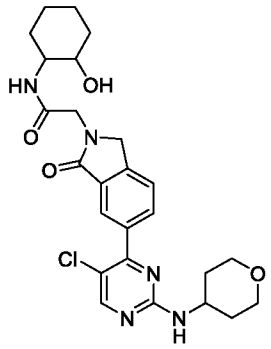
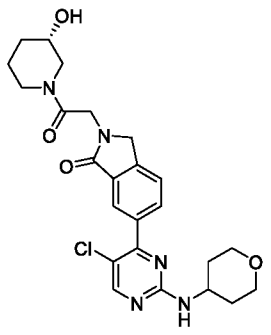
			(3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m), 1.03 (3H, d).	
246		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 9.07 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 5.15-5.08 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529

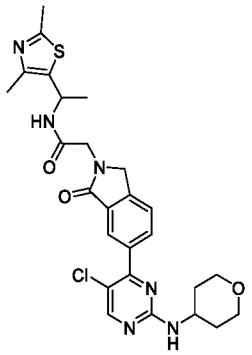
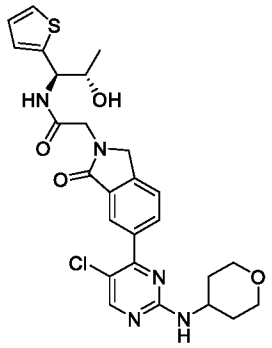
247		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.86 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.77-7.73 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.23-5.17 (1H, m), 5.11 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529
248		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il] acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.63-7.54 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.23-4.10 (3H, m), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.13 (3H, d).	527

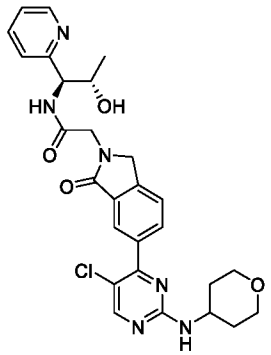
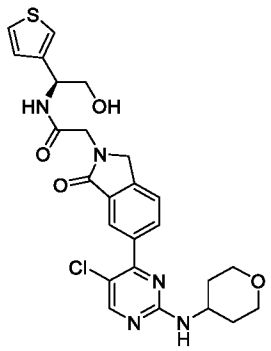
249		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]etil}acetamida	(DMSO-d6): 9.04 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.30-5.22 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.31 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m).	581
250		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(pirimidin-5-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.06-4.98 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.46 (3H, d).	508
251		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}acetamida	(DMSO-d6): 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.40-8.37 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.36 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38	519

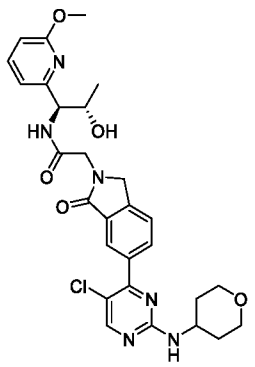
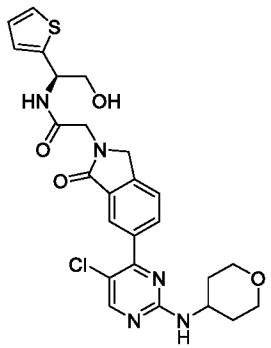
			(2H, t), 3.02-2.85 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	
252		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.16-7.14 (1H, m), 5.24-5.15 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, d), 1.89-1.82 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m)	527
253		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-metilpiridin-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.61-7.54 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 5.28-5.20 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, d), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.47	521

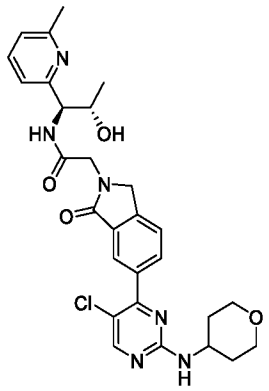
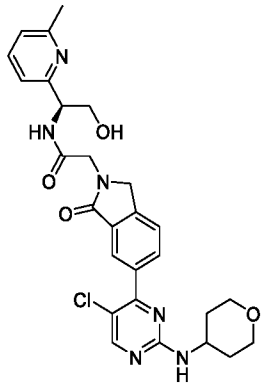
			(2H, m), 1.37 (3H, d).	
254		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-{imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il}etil)acetamida	(DMSO-d6): 8.47 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.61-7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 5.05-4.96 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	552
255	 Racémico trans	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi ciclohexil)acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.55 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 1.89-1.82 (3H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.66-	500

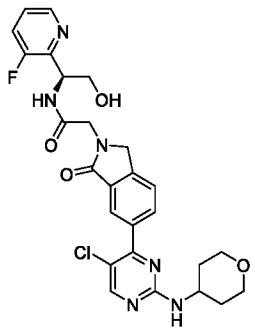
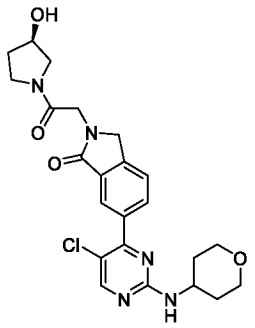
			1.49 (4H, m), 1.27 (1H, t), 1.21-1.15 (3H, m).	
256	 Racémico cis	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil) acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.58 (1H, br d), 4.61-4.58 (3H, m), 4.25 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.89-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.64-1.48 (5H, m), 1.48-1.36 (2H, m), 1.28 (2H, d).	500
257		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-hidroxipiperidin -1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.90 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.49-4.45 (2H, m), 4.04 (0.5H, d), 4.00-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.70-3.61 (1H, m), 3.60-3.53 (0.5H, m), 3.52-	486

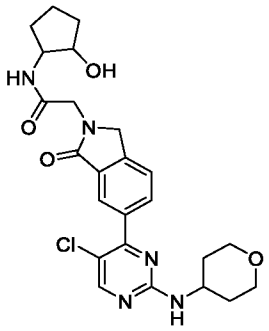
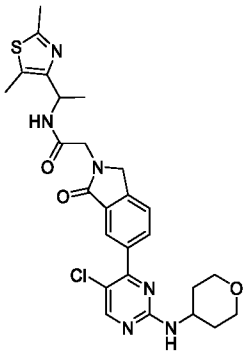
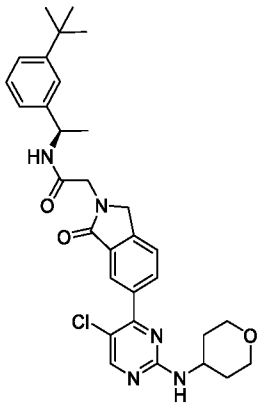
			3.30 (4H, m), 3.22 (0.5H, dd), 3.15-3.06 (0.5H, m), 1.90-1.65 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	
258		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.20-5.12 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.41 (3H, d).	541
259		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-(tiofen-2-il) propil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.18-3.93 (5H, m), 3.55 (2H, td), 2.01 (2H, d), 1.69-1.57 (2H, m), 1.19 (3H, d).	542

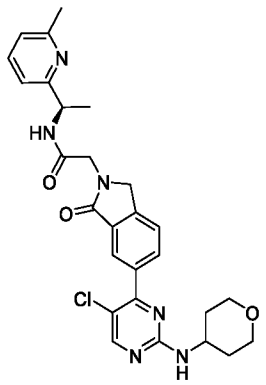
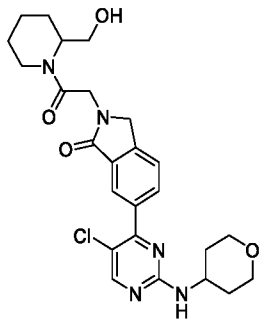
260		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil]acetamida	(DMSO-d6): 8.54-8.51 (1H, m), 8.46-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.79-7.72 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, ddd), 4.84 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.39 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	537
261		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.35-7.32 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m)	528

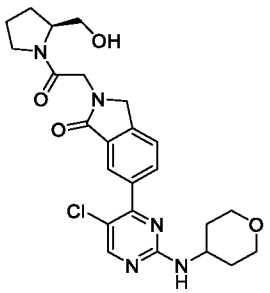
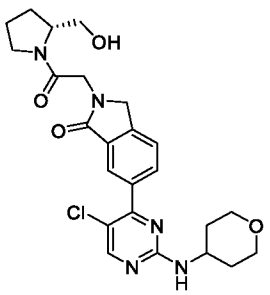
262		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(6-metoxi piridin-2-il)propil] acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.97 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.77-4.73 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.22-4.14 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.08 (3H, d).	567
263		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(tiofen-2-il)etil] acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.08 (1H, dt), 6.99 (1H, dd), 5.36-5.31 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.09-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 3.84 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (3H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	528

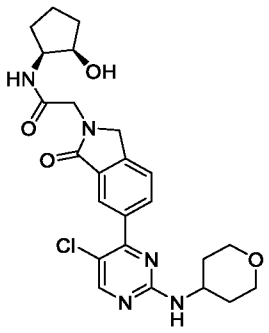
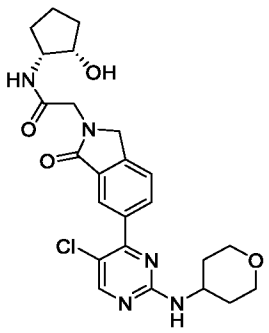
264		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiriidin -2-il)propil]acetamida	(DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.81-4.75 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.44 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	551
265		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.48 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.94-4.88 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	537

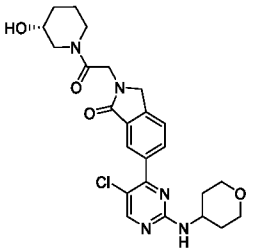
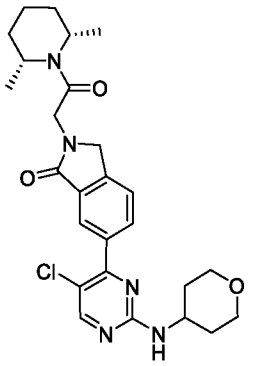
266		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	(DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.46-8.43 (2H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.68 (1H, ddd), 7.58 (1H, br d), 7.44-7.39 (1H, m), 5.32 (1H, q), 4.95 (1H, br s), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69 (2H, d), 3.42-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	541
267		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-hidroxi pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.07 (0.5H, d), 4.96 (0.5H, d), 4.59 (2H, s), 4.48-4.32 (2.5H, m), 4.31-4.26 (0.5H, m), 4.00-3.91 (1H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.67-3.53 (1.5H, m), 3.50-3.31 (4.5H, m), 2.06-1.70 (4H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	472

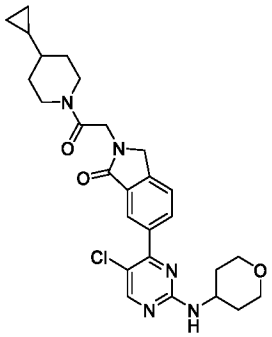
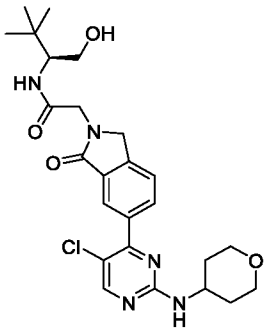
268	 Racémico trans	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi ciclopentil)acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.11-3.94 (5H, m), 3.55 (2H, dt), 2.18-2.08 (1H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.86-1.70 (2H, m), 1.70-1.47 (4H, m).	486
269		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.09-4.99 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.39 (3H, d).	541
270		N-[(1R)-1-(3-terc-butilfenil)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.39 (1H, m), 7.30 (1H, dt), 7.29-7.24 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.07 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-	562

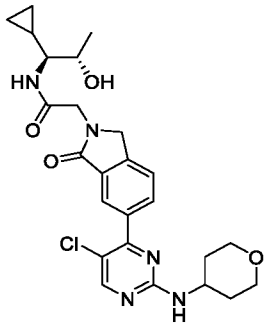
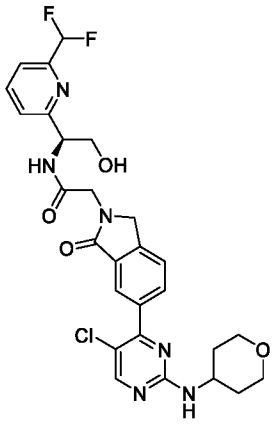
			1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.33 (9H, s).	
271		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.89 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
272		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[2-(hidroximetil) piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.01-4.93 (1H, m), 4.71-4.23 (5H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.59-3.43 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.10	500

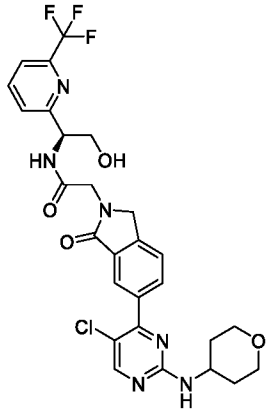
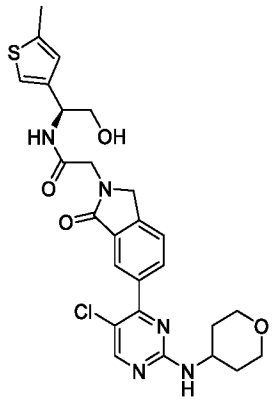
			(0.5H, s), 2.71-2.60 (0.5H, m), 1.92-1.21 (10H, m).	
273		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.59 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.53 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.13-4.09 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.56-3.31 (6H, m), 2.01-1.74 (6H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	486
274		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2R)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.54 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.14-4.05 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.56-3.32 (6H, m),	486

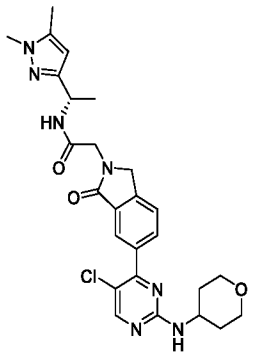
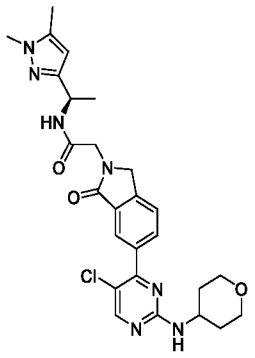
			2.03-1.78 (6H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	
275		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil] acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.91 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.66 (5H, m), 1.61-1.42 (5H, m).	486
276		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil] acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.92 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.81-1.65 (3H, m), 1.62-1.41 (5H, m).	486

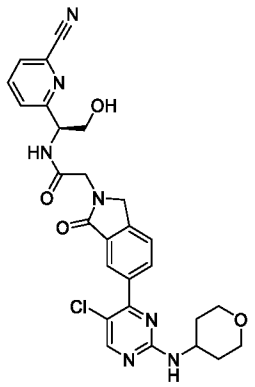
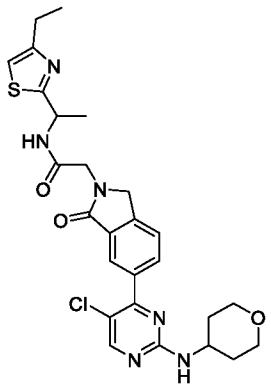
277		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-hidroxi piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.89 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 4.49-4.44 (2H, m), 4.07-4.01 (0.5H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.65 (1H, t), 3.56 (0.5H, dd), 3.42-3.34 (4H, m), 3.25-3.19 (0.5H, m), 3.15-3.07 (0.5H, m), 1.90-1.66 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
278		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetil piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 4.69-4.44 (4H, m), 4.44-4.10 (2H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.92-1.72 (3H, m), 1.72-1.37 (7H, m), 1.37-1.02 (6H, m).	498

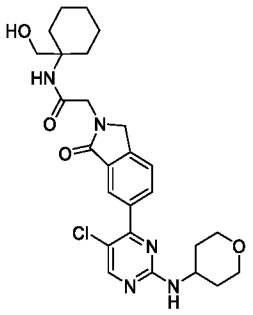
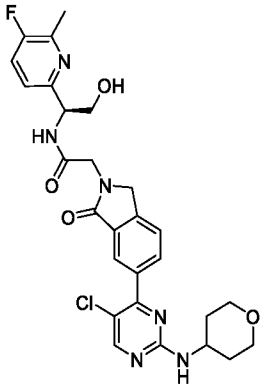
279		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.57 (2H, s), 4.49 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.82 (4H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.01 (1H, t), 2.62-2.53 (1H, m), 1.89-1.82 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.23-1.08 (1H, m), 0.86-0.75 (1H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.41-0.35 (2H, m), 0.14-0.09 (2H, m).	510
280		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.77-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, br d), 4.60 (2H, s), 4.43 (1H, t), 4.29 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.88 (9H, s).	502

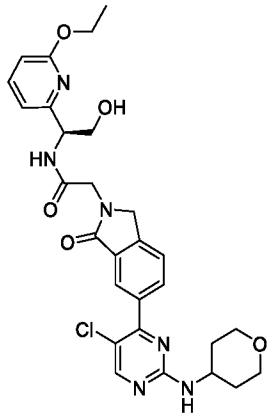
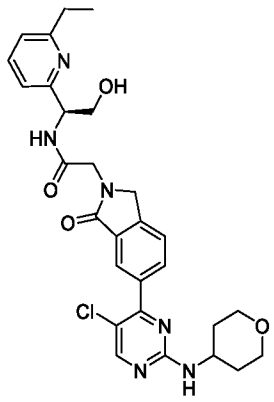
281		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxi propil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.63 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.09 (1H, td), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.06 (3H, d), 1.04-0.94 (1H, m), 0.48-0.40 (1H, m), 0.40-0.32 (1H, m), 0.25-0.20 (2H, m).	500
282		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-i]-2-hidroxietil]acetamida	(DMSO-d6): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61-7.54 (3H, m), 6.92 (1H, t), 5.02-4.97 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.61 (2H, d), 4.35 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	573

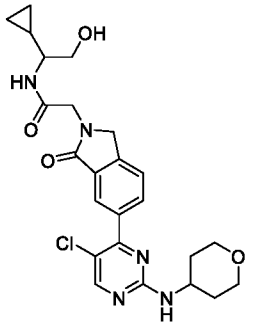
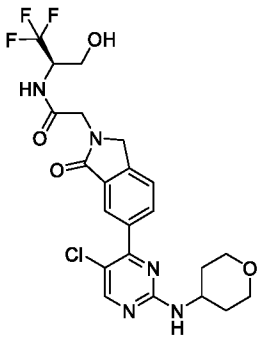
283		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(trifluoro metil)piridin-2-il]etil] acetamida	(DMSO-d6): 8.67 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.03-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.35 (2H, s), 3.93 (1H, d), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.70 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	591
284		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.05-7.03 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 5.07 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.83 (1H, dd), 3.75 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.46 (3H, d), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	542

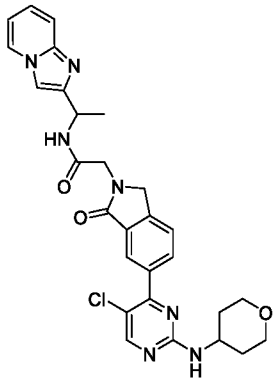
285		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.95-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524
286		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.96-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524

287		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-cianopiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	(DMSO-d6): 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.76-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.02-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	548
288		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida	(DMSO-d6): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 7.15 (1H, s), 5.24-5.16 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.73-2.68 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (5H, m), 1.21 (3H, t).	541

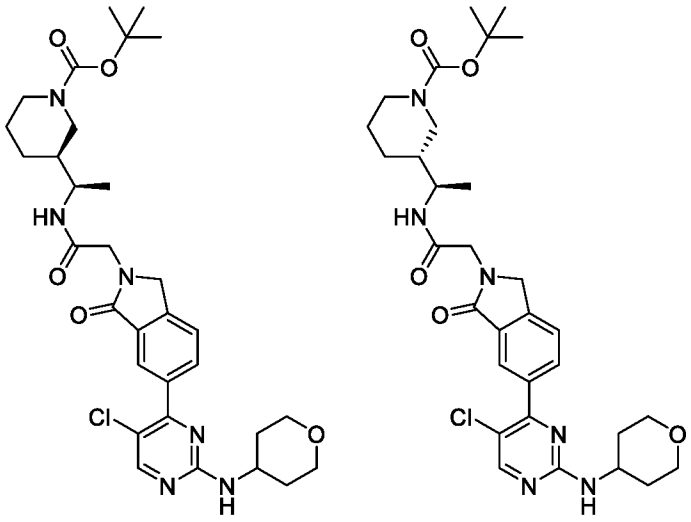
289		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclohexil]acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.35 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.45 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.40 (7H, m), 1.35-1.14 (3H, m).	514
290		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	(DMSO-d6): 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.26 (1H, dd), 4.91 (1H, q), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.76-3.62 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.43 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	555

291		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-etoxipiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.65-7.60 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 5.05 (1H, t), 4.71 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.34-4.20 (2H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.31 (3H, t).	567
292		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-etilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida TFA	(Me-d3-OD): 8.47-8.39 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24-8.21 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.90-7.85 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d), 5.19 (1H, t), 4.70 (1H, d), 4.67 (1H, d), 4.50 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.93 (4H, m), 3.54 (2H, td), 3.12-3.05 (2H, m), 2.04-1.96 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.41 (3H, t).	551

293		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-ciclopropil-2-hidroxietil) acetamida	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.65 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.21 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.96-0.86 (1H, m), 0.47-0.39 (1H, m), 0.39-0.31 (1H, m), 0.29-0.16 (2H, m).	486
294		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi propan-2-il]acetamida	(DMSO-d6): 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.20 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.59-4.51 (1H, m), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	514

295		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}etil)acetamida	(DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.53-8.49 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 7.24-7.19 (1H, m), 6.86 (1H, td), 5.17-5.09 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.51 (2H, m), 1.49 (3H, d).	546

Ejemplos 296 y 297: 3-{1-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



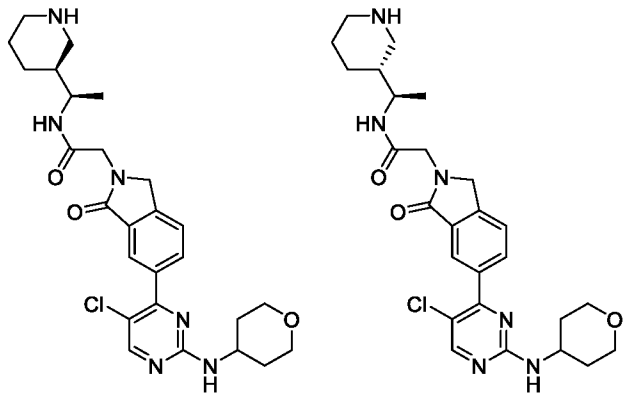
A HATU (1.2 eq.) y el ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (1.0 eq.) se añadió DCM (0.1 M), DIPEA (1.2 eq.) y después se añadió el éster de terc-butilo del ácido 3-(1-amino-etil)-piperidin-1-carboxílico (1.5 eq.) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró diluyendo con agua y extrayendo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Los productos se filtraron y se evaporaron a sequedad. Los diastereómeros (Ejemplos 296 y 297) se separaron mediante HPLC preparativa.

Primer diastereómero (Ejemplo 296): 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.95 (3H, m), 3.92 - 3.77 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.92 - 2.82 (1H, m), 2.82 - 2.58 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.94 - 1.85 (1H, m), 1.76 - 1.69 (1H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.57 - 1.49 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.44 - 1.37 (1H, m), 1.31 (1H, d), 1.21 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 613$.

Segundo diastereómero (Ejemplo 297): 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H,

dd), 7.72 (1H, d), 4.70 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.11 - 4.03 (2H, m), 4.02 - 3.93 (3H, m), 3.86 - 3.77 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.83 - 2.71 (1H, m), 2.56 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.96 - 1.86 (1H, m), 1.76 - 1.69 (1H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.48 (10H, s), 1.33 - 1.21 (2H, m), 1.19 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+$ = 613.

Ejemplos 298 y 299: HCl de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piperidin-3-il)etil]acetamida

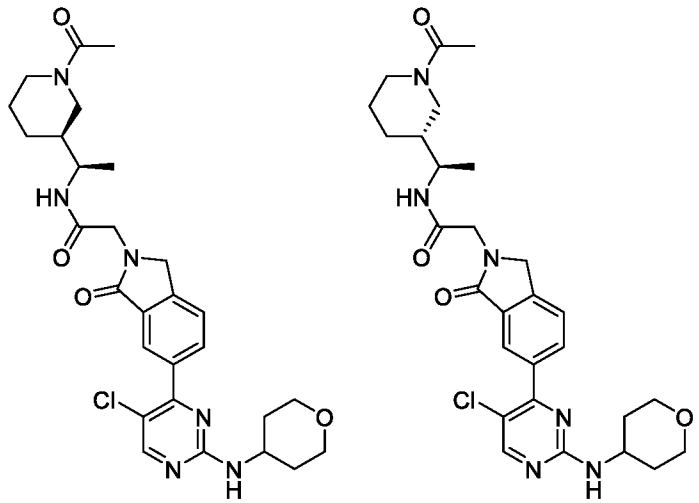


A cada diastereómero de 3-{1-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 296 o 297), se añadió HCl saturado en EtOAc y las reacciones se agitaron durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y otra vez después de la adición de MeOH (x2) para proporcionar el Ejemplo 298 o 299 como un sólido incoloro (sal de HCl).

Primer diastereómero (Ejemplo 298): 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.44 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.20 (0.5H, d), 8.12 (1H, dd), 7.76 (1H, dd), 4.74 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.15 - 4.04 (1H, m), 4.04 - 3.96 (3H, m), 3.55 (2H, td), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.92 (1H, td), 2.78 (1H, t), 2.05 - 1.88 (5H, m), 1.78 - 1.61 (3H, m), 1.44 - 1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d).

Segundo diastereómero (Ejemplo 299): 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (0.5, m), 8.08 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 4.74 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.94 (2H, m), 3.93 - 3.83 (1H, m), 3.54 (2H, td), 3.41 (1H, d), 2.99 - 2.86 (1H, m), 2.76 (1H, t), 2.04 - 1.93 (4H, m), 1.88 - 1.58 (4H, m), 1.44 - 1.33 (1H, m), 1.24 (3H, d).

Ejemplos 300 y 301: N-[1-(1-acetilpiperidin-3-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

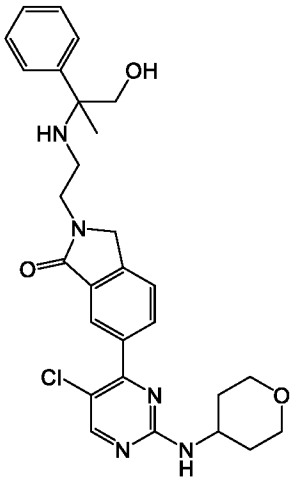


A HATU (1.2 eq.) y HCl de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piperidin-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 298 o 299) (1.0 eq.) se añadió DCM (0.1 M), DIPEA (1.2 eq.) y después se añadió ácido acético (1.2 eq.) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró diluyendo con ácido cítrico (5%, ac.) y extrayendo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Los productos se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el diastereómero, Ejemplos 300 o 301.

Primer diastereómero (Ejemplo 300): 1H RMN (400 MHz, (Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.11 - 8.05 (1H, m), 7.72 (1H, d), 4.69 (2H, d), 4.49 - 4.32 (3H, m), 4.10 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.84 (3H, m), 3.83 - 3.68 (1H, m), 3.58 - 3.47 (2H, m), 3.18 - 3.10 (0.5H, m), 2.91 (0.5H, dd), 2.73 - 2.54 (1H, m), 2.05 - 1.93 (3H, m), 1.86 - 1.75 (1H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.55 - 1.32 (6H, m), 1.23 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d). LC-MS: $[M+H]^+$ = 555.

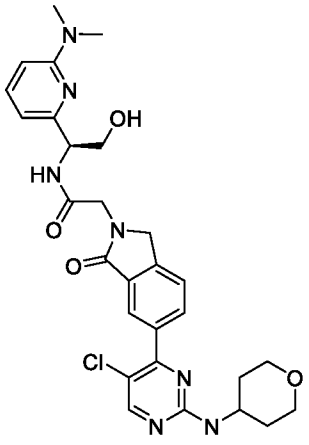
Segundo diastereómero (Ejemplo 301): 1H RMN (400 MHz, (Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 - 8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dt), 7.76 - 7.71 (1H, m), 4.73 - 4.69 (2H, m), 4.52 - 4.32 (3H, m), 4.10 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.96 (2H, m), 3.93 - 3.75 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.14 - 3.05 (0.5H, m), 2.89 (0.5H, dd), 2.73 - 2.63 (0.5H, m), 2.49 (0.5H, dd), 2.02 (2H, d), 1.97 - 1.92 (1H, m), 1.86 - 1.73 (1H, m), 1.69 - 1.55 (3H, m), 1.52 - 1.34 (5H, m), 1.21 (2H, d), 1.19 (1H, d). LC-MS: $[M+H]^+$ = 555.

Ejemplo 302: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)amino]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



A 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-{2-[(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)amino]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 419) (10 mg, 0.02 mmol) en EtOH se añadió 4-aminooxan (7 µL, 0.07 mmol) y DIPEA (11 µL, 0.07 mmol). La mezcla se agitó en un recipiente de reacción a 90°C durante 24 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido incoloro (2 mg, 18%). 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.40 - 7.33 (2H, m), 7.19 - 7.14 (3H, m), 4.65 - 4.47 (2H, m), 4.12 - 4.03 (1H, m), 4.03 - 3.95 (2H, m), 3.80 - 3.65 (2H, m), 3.63 - 3.51 (4H, m), 2.83 - 2.75 (1H, m), 2.66 - 2.57 (1H, m), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.70 - 1.58 (2H, m), 1.49 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.

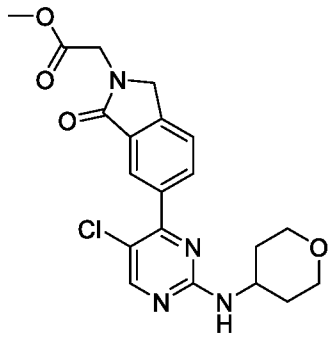
Ejemplo 303: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]acetamida



HCl de (2S)-2-Amino-2-(6-bromopiridin-2-il)etanol (100 mg, 0.40 mmol) se absorbió en dimetilamina (3.0 mL, 2M en THF). La mezcla se calentó en el microondas a 60°C durante 1 h, seguido de 120°C durante un total de 18 h. La reacción se paró diluyendo con K_2CO_3 (sat, ac.) y extrayendo con EtOAc (x3). Las fases orgáni-

cas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto se filtró y se evaporó al vacío y se usó en la siguiente reacción tal cual estaba. LC-MS: $[M+H]^+$ = 182. Al TBTU (99 mg, 0.30 mmol) y el ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) (80 mg, 0.20 mmol) se añadió DCM (4.0 mL), después DIPEA (52 µL, 0.30 mmol) bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se añadió la amina. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró diluyendo con ácido cítrico (5%, ac.) y extrayendo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto se filtró y se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, y se secó con genevac, para proporcionar 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]acetamida (Ejemplo 303) como un sólido incoloro (53 mg, 47%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.05 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 - 7.53 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.82 - 4.76 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99 - 3.90 (1H, m), 3.90 - 3.82 (2H, m), 3.77 - 3.70 (1H, m), 3.68 - 3.61 (1H, m), 3.38 (2H, t), 2.98 (6H, s), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.48 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.

Ejemplo 304: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo



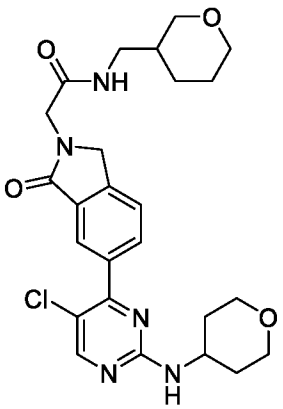
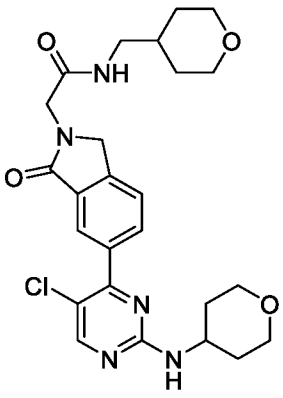
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar a la Preparación 4.

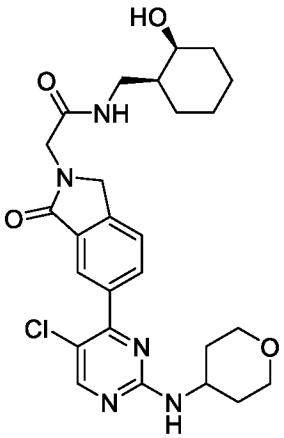
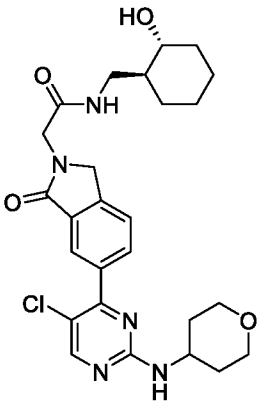
1H RMN (400Mz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.11 - 4.02 (1H, m), 4.02 - 3.95 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.06 - 1.98 (2H, m), 1.70 - 1.58 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 417.

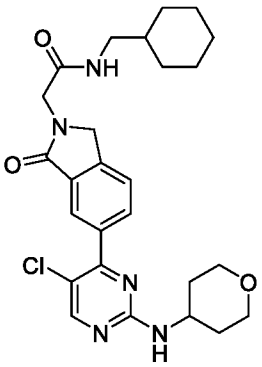
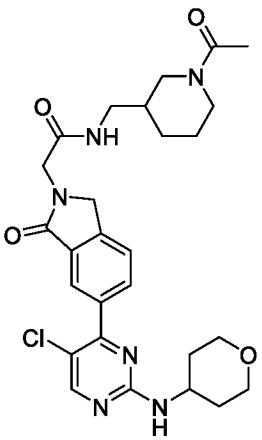
Ejemplos 305-316

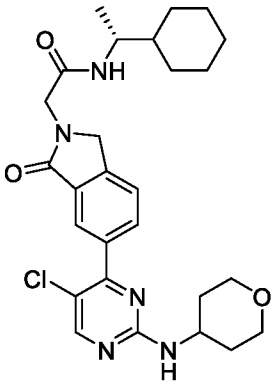
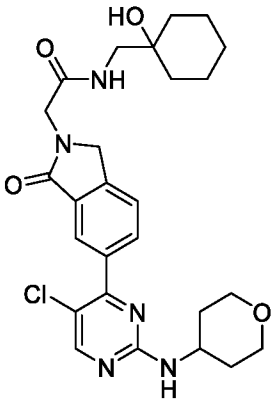
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente:

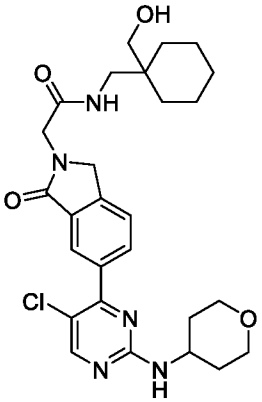
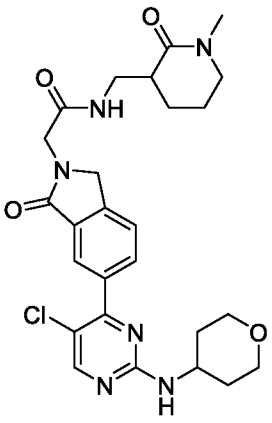
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

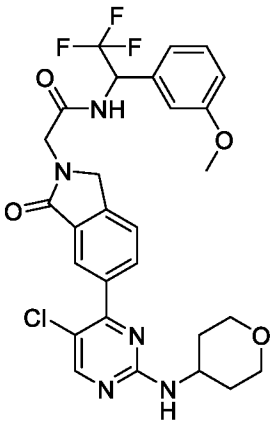
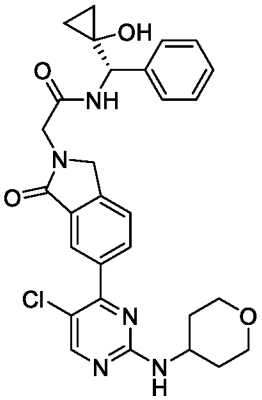
305		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(oxan-3-il)metil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.64 (1H, s), 5.31 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 4.04-3.89 (2H, m), 3.89-3.71 (2H, m), 3.63-3.46 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 3.25-3.07 (3H, m), 2.12-1.97 (2H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.70-1.36 (4H, m), 1.34-1.17 (1H, m).	500
306		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(oxan-4-il)metil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.49 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-4.06 (1H, m), 4.06-3.92 (4H, m), 3.61-3.48 (3H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.23-3.11 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 1.38-1.20 (3H, m).	500

307		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil} acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.39-8.32 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.58 (1H, d), 6.82 (1H, s), 5.33-5.17 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.39-4.18 (2H, m), 4.18-3.88 (3H, m), 3.88-3.71 (1H, m), 3.64-3.47 (3H, m), 3.04-2.88 (1H, m), 2.07 (2H, d), 1.88-1.67 (5H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.48-1.38 (3H, m).	514
308		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil} acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.26 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.14-3.95 (3H, m), 3.87-3.75 (1H, m), 3.61-3.46 (2H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.97-2.86 (1H, m), 2.06 (2H, d), 1.91 (1H, d), 1.73-1.52 (6H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.33-1.11 (3H, m), 1.11-0.96 (1H, m).	514

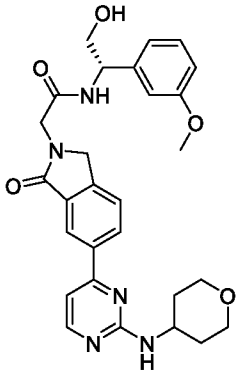
309		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclohexilmetil)acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-3.96 (3H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 3.12 (2H, t), 2.07 (2H, d), 1.70 (5H, d), 1.53-1.38 (2H, m), 1.33-1.13 (4H, m), 0.98-0.86 (2H, m).	498
310		N-[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.32 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.04-7.94 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.09 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.10-4.02 (2H, m), 3.99 (2H, d), 3.58-3.50 (3H, m), 3.40-3.24 (1H, m), 3.24-3.08 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.41-2.22 (2H, m), 2.06-2.04 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.82 (1H, d), 1.77-1.64 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m).	541

311		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-ciclohexiletil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.07 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.34-4.18 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.94 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.77-1.67 (3H, m), 1.67-1.59 (3H, m), 1.38-1.26 (1H, m), 1.10 (3H, d), 1.00-0.90 (3H, m).	512
312		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.61-6.46 (1H, m), 5.15 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.20-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.45 (2H, m), 3.32 (2H, d), 2.08 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m), 1.47-1.38 (3H, m), 1.38-1.20 (4H, m), 0.94-0.79 (3H, m).	514

313		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[1-(hidroximetil)ciclohexil]metil} acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 6.79 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.25 (3H, t), 2.07 (2H, d), 1.45 (6H, s), 1.39-1.32 (2H, m), 1.32-1.22 (3H, m).	528
314		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)metil] acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.37-4.19 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.75-1.60 (6H, m), 1.38-1.11 (4H, m), 0.99-0.91 (3H, m).	528

315		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.09 (2H, d), 7.04-6.94 (1H, m), 5.73 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 4.08-3.90 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m).	591
316		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(S)-(1-hidroxiciclopropil)(fenil)metil]acetamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.30 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.39-7.29 (2H, m), 7.25 (1H, t), 4.80 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.54-4.36 (2H, m), 4.06-3.88 (3H, m), 3.50 (2H, t), 1.97 (2H, d), 1.80-1.51 (2H, m), 0.85-0.64 (4H, m).	549

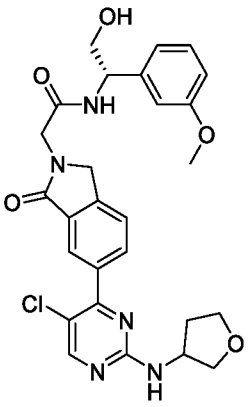
Ejemplo 317: N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

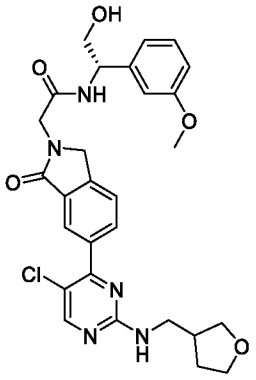
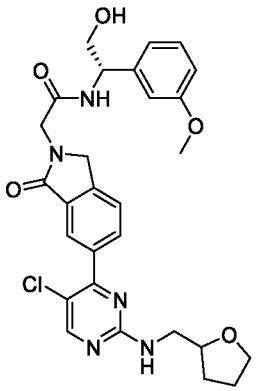


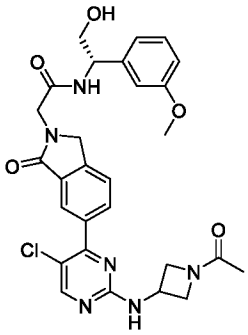
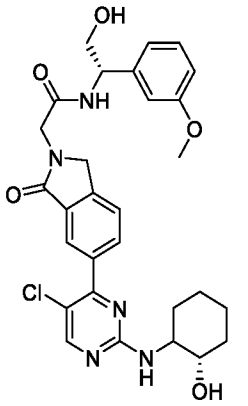
Se preparó usando un método análogo a la Preparación 4 a partir de 2-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Preparación 167) con EtOH como disolvente. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77 - 4.53 (2H, m), 4.44 - 4.28 (2H, m), 4.27 - 4.11 (1H, m), 4.09 - 3.98 (2H, m), 3.94 - 3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.68 - 3.54 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.70 - 1.64 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 518.

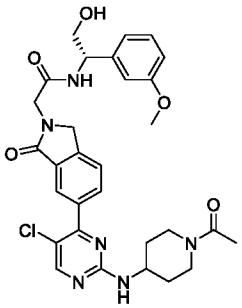
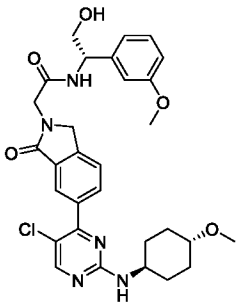
Ejemplos 318-325

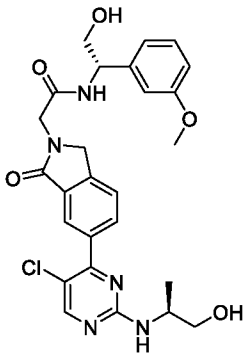
Se prepararon usando un método análogo a la Preparación 4 a partir de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Preparación 169) con EtOH como disolvente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
318		2-(6-{5-cloro-2-[(oxolan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.49 (1H, d), 5.07 (1H, q), 4.76-4.57 (3H, m), 4.43-4.24 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.92-3.85 (3H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).	538

319		2-[6-(5-cloro-2-{[(oxolan-3-il)metil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.38-8.33 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.42 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.75-4.49 (2H, m), 4.49-4.23 (2H, m), 3.98-3.80 (5H, m), 3.80-3.71 (4H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.53-3.46 (3H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m).	552
320		2-[6-(5-cloro-2-{[(oxolan-2-il)metil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.27-7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.76-4.55 (2H, m), 4.45-4.28 (2H, m), 4.22-4.04 (1H, m), 3.98-3.82 (3H, m), 3.80 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.74-3.65 (1H, m), 3.55-3.43 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.73-1.66 (1H, m).	552

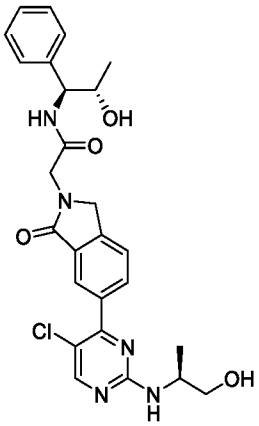
321		2-(6-{2-[(1-acetilazetidin-3-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 5.15-4.97 (1H, m), 4.81-4.55 (3H, m), 4.53-4.23 (4H, m), 4.10-3.96 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.71 (3H, m), 2.86-2.57 (1H, m), 1.89 (3H, s).	565
322		2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.29 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.62-7.41 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.96-6.83 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.13-5.00 (1H, m), 4.86 (1H, s), 4.77-4.50 (2H, m), 4.50-4.22 (2H, m), 4.22-3.99 (1H, m), 3.95 (1H, d), 3.91-3.77 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.73-3.59 (2H, m), 3.28-2.95 (2H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.75-1.58 (2H, m).	566

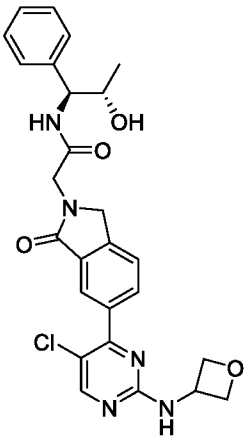
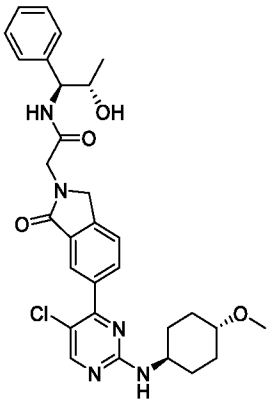
323		2-(6-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.08 (1H, q), 4.75-4.56 (2H, m), 4.54-4.27 (3H, m), 3.95-3.81 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.34-3.10 (1H, m), 3.10-2.68 (3H, m), 2.21-2.01 (5H, m), 1.55-1.22 (2H, m).	593
324		2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.76 (1H, dd), 5.28 (1H, s), 5.07 (1H, s), 4.74-4.50 (2H, m), 4.50-4.20 (2H, m), 3.99-3.76 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.28-3.09 (1H, m), 2.13 (5H, dd), 1.47-1.26 (4H, m).	580

325		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.29 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.92-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.59 (1H, s), 5.11-5.02 (1H, m), 4.75-4.49 (2H, m), 4.48-4.22 (2H, m), 4.23-4.10 (1H, m), 3.92-3.79 (2H, m), 3.77-3.61 (7H, m), 1.27 (3H, d).	526

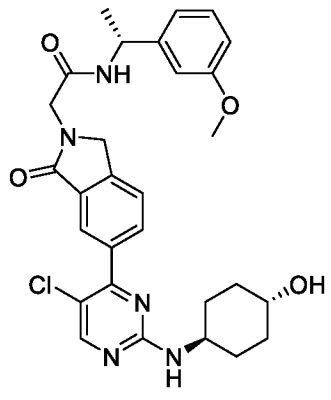
Ejemplos 326-328

Se prepararon usando un método análogo a la Preparación 4 a partir de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida (Preparación 170) con EtOH como disolvente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
326		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.60-7.40 (2H, m), 7.30-7.28 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 5.55 (1H, d), 4.88 (1H, dd), 4.77-4.49 (2H, m), 4.49-4.24 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.80-3.61 (2H, m), 3.31-3.18 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, d).	510

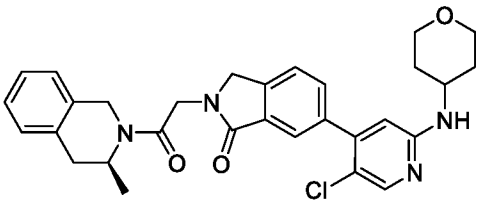
327		2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.38 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.43-7.31 (4H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 4.95 (2H, t), 4.73-4.57 (4H, m), 4.57-4.29 (2H, m), 4.09-3.99 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 1.46-1.19 (1H, m), 1.13 (3H, d).	508
328		2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.10-8.03 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.43-7.30 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.52-4.36 (2H, m), 4.09-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.37 (3H, s), 3.32-3.19 (3H, m), 2.18-2.03 (4H, m), 1.46-1.27 (4H, m), 1.12 (3H, d).	564

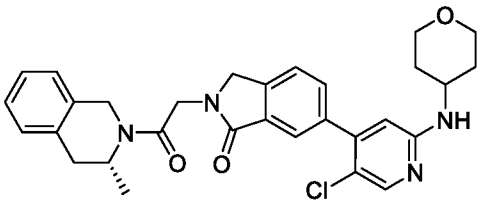
Ejemplo 329: 2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se preparó usando un método análogo a la Preparación 4 a partir de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Preparación 171) con EtOH como disolvente. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.03 - 6.85 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.39 (1H, d), 5.14 - 5.02 (1H, m), 4.72 - 4.52 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.75 (3H, s), 1.85 - 1.72 (8H, m), 1.47 (3H, d). MS: $[M+H]^+$ = 564.

Ejemplos 330 y 331: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-2-{2-[(3S)-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il)-2-(2-[(3R)-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



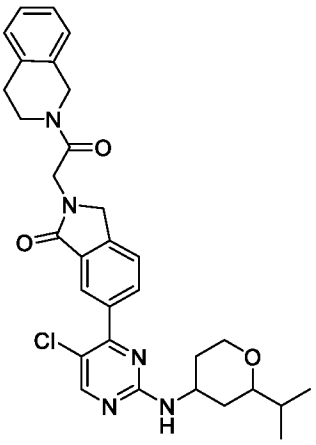


El Ejemplo 186 (106 mg, 0.20 mmol) se separó usando HPLC preparativa quiral para proporcionar los dos enantiómeros como sólidos incoloros.

Ejemplo 330 (3 mg) 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.76 (1H, s), 8.64 - 8.57 (1H, m), 8.28 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.27 - 7.20 (4H, m), 5.15 - 4.98 (1H, m), 4.74 - 4.64 (6H, m), 4.41 - 4.28 (1H, m), 4.14 - 3.92 (2H, m), 3.73 - 3.63 (2H, m), 3.20 - 3.05 (1H, m), 2.84 - 2.69 (1H, m), 2.05 (3H, d), 1.87 - 1.71 (2H, m), 1.12 (3H, d). MS: $[M+H]^+$ = 531.

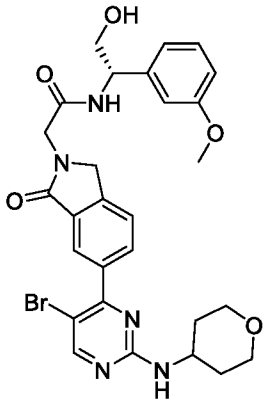
Ejemplo 331 (3 mg) 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.76 (1H, s), 8.67 - 8.52 (1H, m), 8.32 - 8.27 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.27 - 7.20 (4H, m), 5.10 - 4.97 (1H, m), 4.73 - 4.66 (6H, m), 4.41 - 4.27 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.68 (2H, dd), 3.19 - 3.04 (1H, m), 2.81 - 2.70 (1H, m), 2.09 - 1.99 (3H, m), 1.84 - 1.73 (2H, m), 1.12 (3H, d). MS: $[M+H]^+$ = 531.

Ejemplo 332: 6-(5-cloro-2-{[2-(propan-2-il)oxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



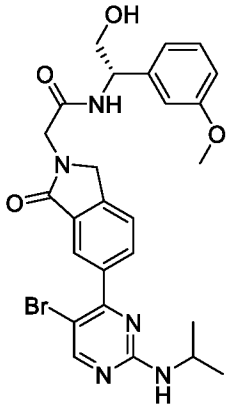
Se preparó de manera análoga a los Ejemplos 159-179 usando el racémico de 2-iso-propiloxan-4-amina como una mezcla 1:1 de diastereómeros. 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41 - 8.30 (1H, m), 8.30 - 8.15 (1H, m), 8.09 (1H, t), 7.75 - 7.64 (1H, m), 7.29 - 7.11 (4H, m), 5.50 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.68 (2H, s), 4.36 - 4.26 (1H, m), 3.94 - 3.72 (4H, m), 3.47 - 3.38 (1H, m), 3.08 - 2.97 (1H, m), 2.97 - 2.85 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.96 - 1.61 (4H, m), 1.07 - 0.83 (6H, m). MS: $[M+H]^+$ = 560.

Ejemplo 333: 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se preparó a partir del ácido 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 175) y la amina correspondiente de manera análoga a la Preparación 2. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.44 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.58 - 7.40 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.95 - 6.83 (2H, m), 6.83 - 6.72 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77 - 4.52 (2H, m), 4.52 - 4.20 (2H, m), 4.20 - 3.93 (3H, m), 3.93 - 3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.54 (2H, t), 2.05 (2H, d), 1.67 - 1.48 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 596.

Ejemplo 334: 2-(6-{5-bromo-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

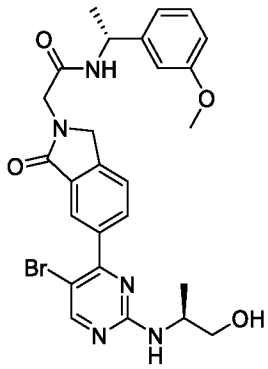
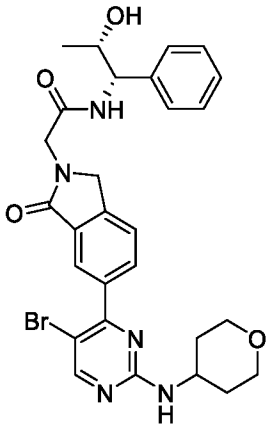


Se preparó a partir de 2-[6-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Preparación 176) e *iso*-propilamina de manera análoga a la Preparación 4. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 - 7.92 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.26 - 7.24 (1H, m), 7.07 - 6.94 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.86 - 6.77 (2H, m), 5.13 - 5.01 (2H, m), 4.73 - 4.55 (2H, m), 4.35 (2H, d), 4.23 - 4.12 (1H, m), 3.94 - 3.84 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.28 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ = 554.

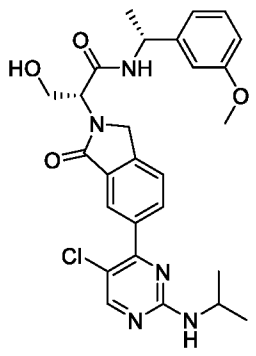
Ejemplos 335 y 336

Preparados de manera similar al Ejemplo 334 a partir de las Preparaciones 177 y 178.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

335		2-[6-(5-bromo-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.51 (1H, d), 5.14-5.03 (1H, m), 4.68-4.51 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.24-4.10 (1H, m), 3.81-3.62 (5H, m), 1.47 (3H, d), 1.29 (3H, d).	554
336		2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.29 (3H, s), 7.27-7.19 (1H, m), 5.41-5.29 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.71-4.54 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.42-3.35 (1H, m), 1.76 (2H, dd), 1.63-1.52 (2H, m), 1.42-1.34 (1H, m), 1.18 (4H, d).	580

Ejemplo 337: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



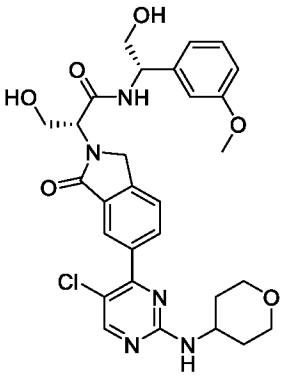
Una solución agitada de 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (Preparación 180, 100 mg, 0.27 mmol), (2R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida (Preparación 182, 95 mg, 0.4 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.5 mmol) en MeCN (3 mL) se calentó a 90ºC durante 3 horas. Se añadió *iso*-

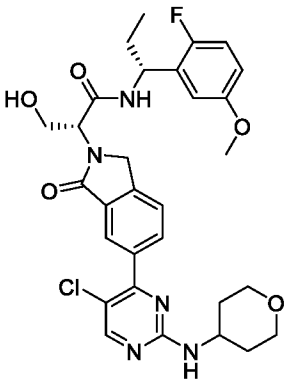
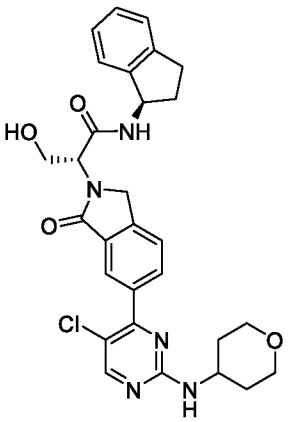
propilamina (0.1 mL, 1.17 mmol) y el calentamiento continuó durante la noche. La reacción se concentró y se dividió entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase reversa (MeCN al 20-60% en agua) para dar el compuesto del título (52 mg, 37%). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.38 - 8.25 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.61 - 7.52 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.12 (1H, d), 5.09 - 5.00 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.85 - 4.72 (2H, m), 4.27 - 4.12 (2H, m), 4.06 (1H, d), 3.80 (4H, d), 1.44 (3H, d), 1.28 (6H, d).

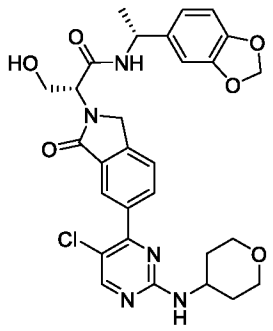
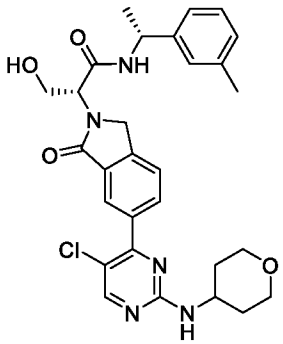
MS: $[M+H]^+$ = 524

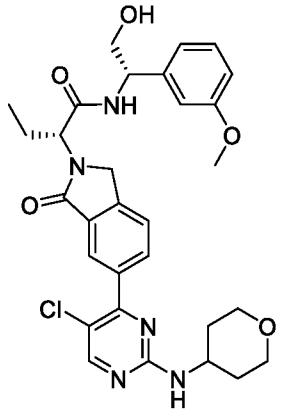
Ejemplos 338-343

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 2-(bromometil)-5-(2,5-dicloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (Preparación 180) de manera similar al ejemplo 337 usando la amina adecuada (Preparaciones 183 - 187) y oxan-4-amina.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
338		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.31-8.21 (1H, m), 8.12-8.02 (1H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.26 (1H, t), 7.00-6.88 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 5.00 (1H, dd), 4.89 (1H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.89-3.79 (3H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 3.54 (2H, dd), 2.02 (2H, d), 1.71-1.55 (2H, m).	582

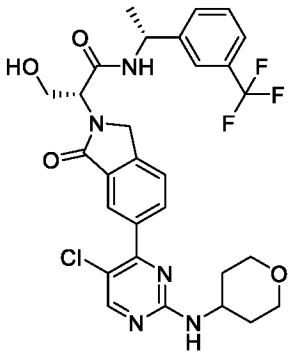
339		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)propil]-3-hidroxipropanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.49-8.28 (1H, m), 8.28-8.14 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.96-6.88 (1H, m), 6.86-6.76 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.06-5.01 (1H, m), 4.18-3.90 (7H, m), 3.79 (3H, s), 3.54 (2H, t), 3.43 (1H, t), 2.09-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.53-1.39 (1H, m), 1.01-0.81 (3H, m).	598
340		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35-8.29 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.02-7.94 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.50-5.30 (2H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.30-4.16 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 4.00 (2H, d), 3.54 (2H, t), 3.07-2.89 (1H, m), 2.89-2.75 (1H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.50 (2H, m).	548

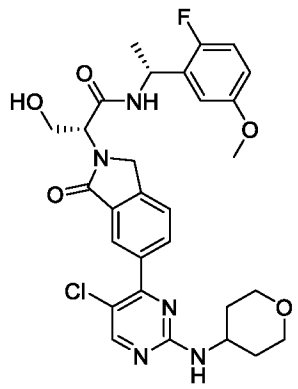
341		(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.65 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.79 (3H, d), 5.96 (2H, s), 5.07-4.93 (1H, m), 4.89 (1H, d), 4.88-4.66 (2H, m), 4.27 (1H, dd), 4.21-4.10 (1H, m), 4.10-3.94 (3H, m), 3.62-3.48 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.42 (3H, d), 0.96-0.79 (2H, m).	580
342		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.38-8.33 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.27-7.20 (1H, m), 7.17-7.06 (4H, m), 5.24 (1H, d), 5.10-4.99 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.87-4.66 (2H, m), 4.23 (1H, dd), 4.14-3.95 (4H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.13-2.04 (2H, m), 1.63-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	550

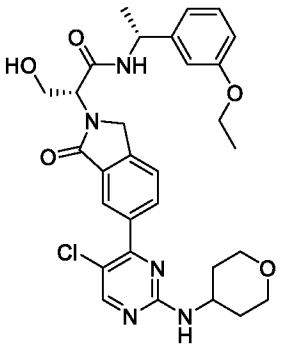
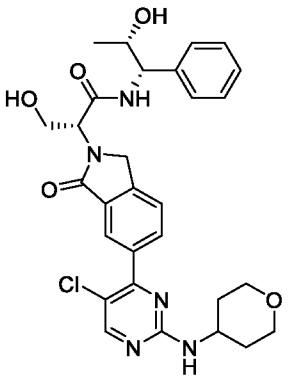
343		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] butanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.31-7.21 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 5.14-5.10 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.86 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.12-4.01 (1H, m), 4.01-3.90 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.52 (4H, m), 1.14 (3H, t).	566

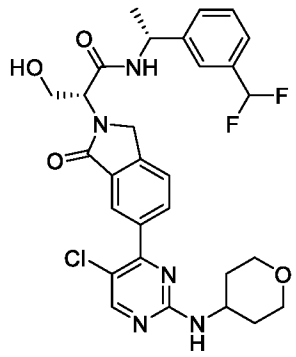
Ejemplos 344-367

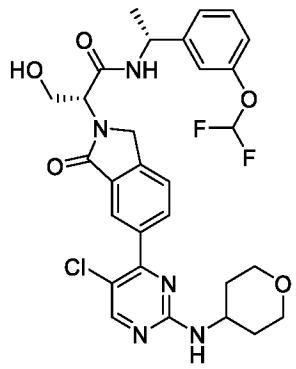
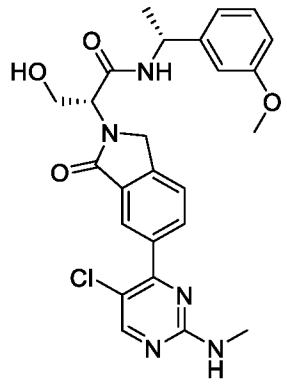
Los siguientes se prepararon de manera análoga a la Preparación 4, usando la dicloropirimidina adecuada (Preparaciones 207 - 224, 227) y la amina correspondiente con EtOH como disolvente.

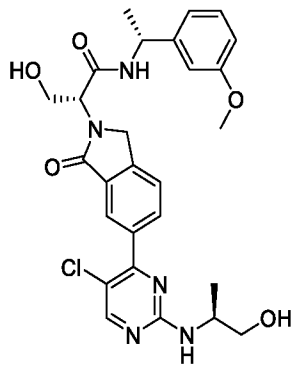
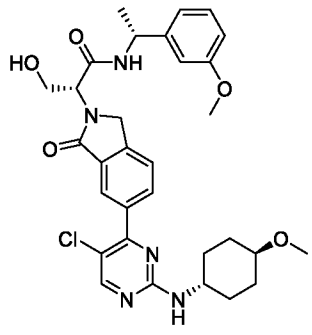
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
344		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.56-7.46 (3H, m), 7.42 (1H, t), 5.46 (1H, d), 5.17-5.03 (2H, m), 4.87-4.64 (2H, m), 4.64-4.64 (1H, m), 4.09-3.94 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.57 (2H,	604

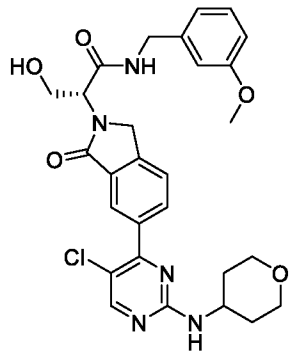
			dd), 1.48 (3H, d).	
345		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.82 (1H, dd), 6.79-6.72 (1H, m), 5.26-5.16 (2H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.67 (2H, m), 4.26 (1H, dd), 4.12-3.95 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.62-3.51 (2H, m), 2.08 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

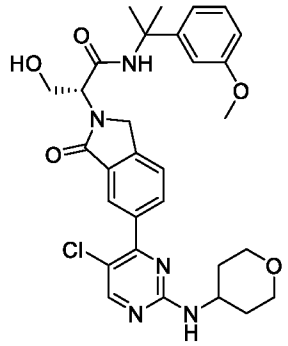
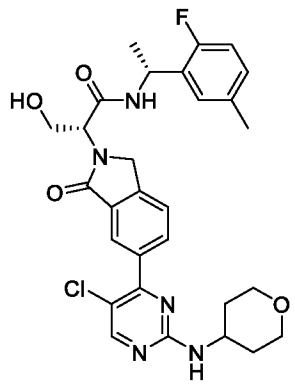
346		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-etoxifenil) etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 5.37-5.22 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 5.00-4.92 (1H, m), 4.83-4.70 (2H, m), 4.19 (1H, dd), 4.16-3.97 (7H, m), 3.56 (2H, t), 2.09-2.04 (2H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.40 (3H, t).	580
347		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil] propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.32 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.36-7.30 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.21-5.11 (1H, m), 4.92-4.66 (3H, m), 4.17-3.92 (7H, m), 3.54 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.66-1.47 (2H, m), 1.45-1.22 (1H, m),	566

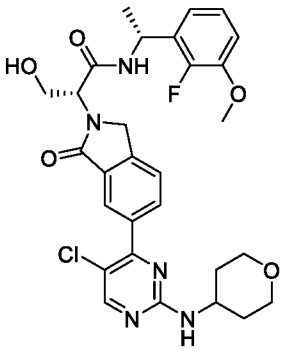
			1.10 (3H, d).	
348		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(difluoro metil)fenil]etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.55 (2H, d), 7.49-7.38 (4H, m), 6.63 (1H, t), 5.32 (1H, d), 5.15-5.04 (1H, m), 5.00 (1H, t), 4.76 (2H, s), 4.17 (1H, dd), 4.13-3.94 (5H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 2.06 (2H, d), 1.66-1.51 (2H, m), 1.48 (3H, d).	586

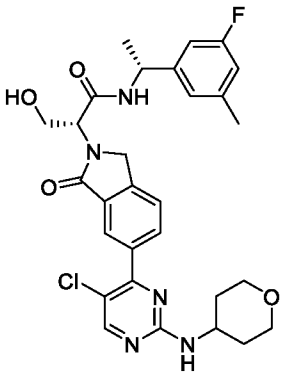
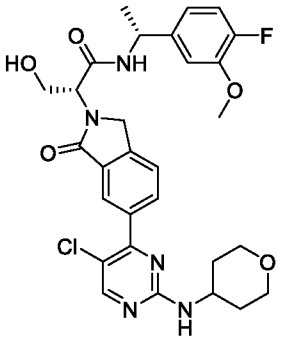
349		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(difluoro metoxi)fenil]etil]-3-hidroxipropanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d), 6.53 (1H, t), 5.26 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.84-4.69 (2H, m), 4.22 (1H, dd), 4.11-3.98 (4H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.46 (3H, d).	602
350		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.26 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 5.31 (1H, s), 5.10-4.99 (1H, m), 4.96 (1H, t), 4.83-4.69 (2H, m), 4.21 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.05 (3H, d), 1.45 (3H, d).	496

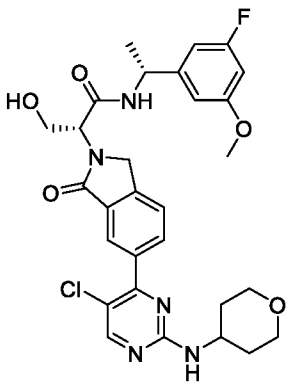
351		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.31 (1H, s), 8.28-8.20 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.27-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.73-6.64 (2H, m), 5.46 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 5.01-4.92 (1H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.28-4.14 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 3.82-3.75 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 1.48 (3H, d), 1.30 (4H, d).	540
352		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclo hexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.13-7.03 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.72-6.66 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.78-4.71 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 3.91-3.82 (1H,	594

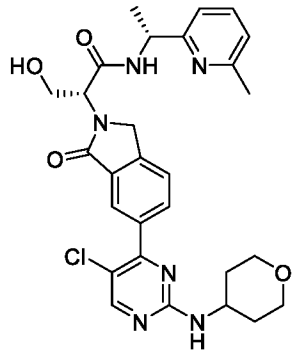
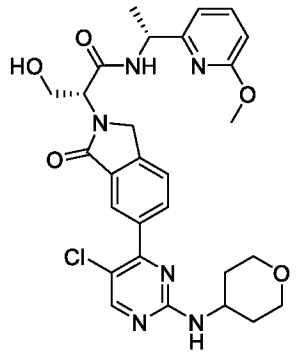
			m), 3.38 (3H, s), 3.36 (2H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.19 (2H, d), 2.14-2.03 (4H, m), 1.89 (2H, d), 1.49 (3H, d).	
353		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(3-metoxi fenil)metil]propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.24-7.17 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 4.90 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.98-3.91 (3H, m), 3.87 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.43-3.32 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m).	552

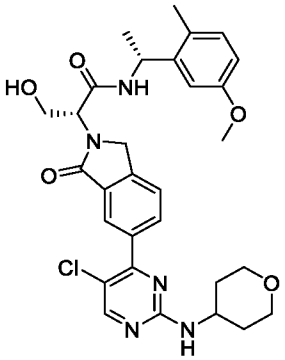
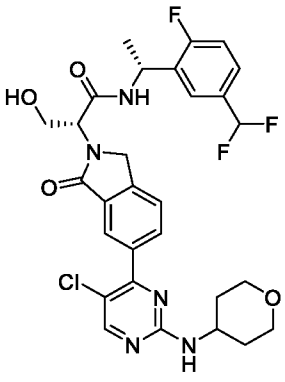
354		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxi fenil)propan-2-il] propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (2H, d), 8.05 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 5.24 (1H, d), 4.97-4.87 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.03 (3H, d), 3.90-3.74 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, t), 2.13-1.96 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.62-1.54 (2H, m).	580
355		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.06-7.00 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 5.29-5.14 (2H, m), 4.91 (1H, t), 4.86-4.67 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.14-3.98 (4H, m), 3.63-3.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.07 (2H, d), 1.61-1.54 (2H, m),	568

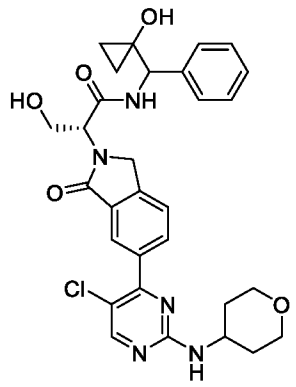
			1.45 (3H, d).	
356		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-3-metoxifenil)etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.11-6.99 (1H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 5.33-5.20 (2H, m), 4.96 (1H, t), 4.84-4.70 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 4.15-3.94 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.64-3.48 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.67-1.50 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

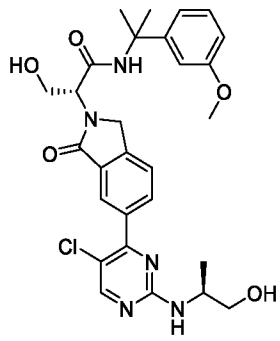
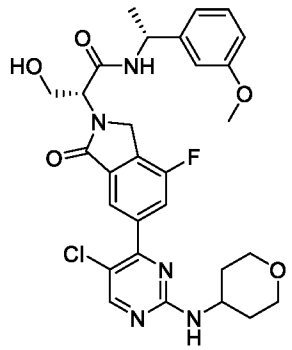
357		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)etil]-3-hidroxi propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.81 (2H, t), 5.20 (1H, d), 5.08-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.88-4.61 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.69 (1H, s), 3.63-3.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.11-2.06 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d).	568
358		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 6.88-6.79 (1H, m), 5.23 (1H, d), 5.09-4.97 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.86-4.77 (2H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 4.11-3.98 (5H, m), 3.90 (3H, s), 3.62-3.49 (2H, m), 2.07 (2H,	584

			d), 1.62-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	
359		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.71-6.58 (2H, m), 6.57-6.44 (1H, m), 5.20 (1H, d), 5.06-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.65 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.97 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 1.43 (3H, d).	584

360		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.11-4.99 (2H, m), 4.87 (1H, d), 4.80-4.75 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.59-3.48 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.48 (3H, d).	551
361		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil] propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.23 (1H, d), 5.12-5.00 (2H, m), 4.88-4.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.15-4.06 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.61-3.52 (2H, m), 2.08 (2H, d), 1.62-1.55 (2H, m), 1.43 (3H, d).	567

362		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(5-metoxi-2-metilfenil) etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.03 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 6.76-6.59 (1H, m), 5.23-5.11 (1H, m), 5.11-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.81 (5H, s), 4.76-4.63 (1H, m), 4.15-3.84 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.29 (3H, d), 2.00 (2H, d), 1.71-1.54 (2H, m), 1.41 (3H, dd).	580
363		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-(difluoro metil)-2-fluorofenil]etil]-3-hidroxipropanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.12-8.00 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 7.60-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, dt), 5.35-5.23 (1H, m), 5.14-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.77-4.69 (1H, m), 4.23-4.01 (3H, m), 3.97 (2H, d), 3.64-3.48 (2H, m),	604

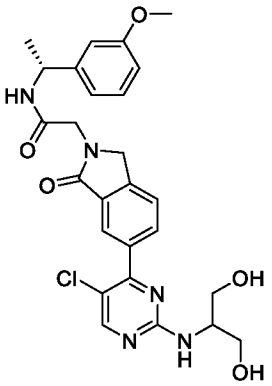
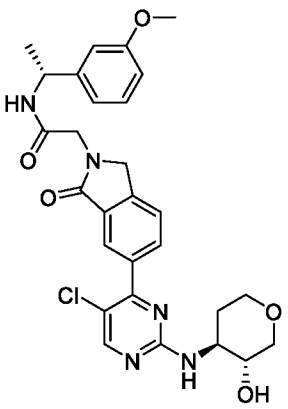
			2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.51 (3H, dd).	
364		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1-hidroxiciclopropil)(fenil)metil]propanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19-8.03 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.32-7.16 (2H, m), 5.20-5.06 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.79 (1H, s), 4.16-4.03 (4H, m), 3.99 (2H, d), 3.80-3.68 (1H, m), 3.56 (2H, d), 2.01 (2H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 0.89 (4H, s).	578

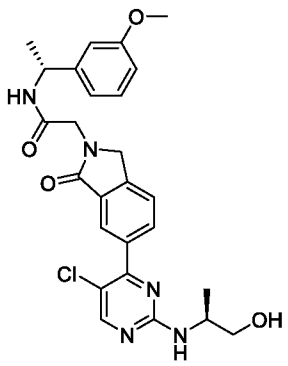
365		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.70 (1H, dd), 5.06 (1H, dd), 4.78-4.58 (2H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 4.11-3.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.67-3.52 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.26 (3H, d).	554
367		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, CDCl3): 8.37 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 6.91 (2H, d), 6.88-6.79 (2H, m), 5.19 (1H, d), 5.11-5.00 (1H, m), 4.90-4.73 (3H, m), 4.33-4.22 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.54 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

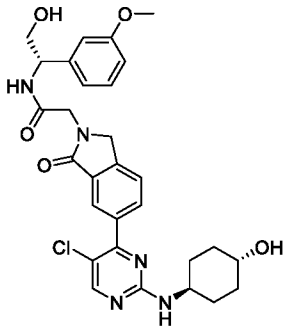
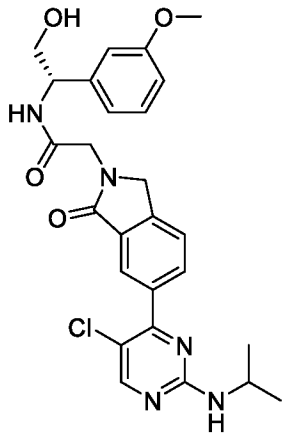
Ejemplos 368-400

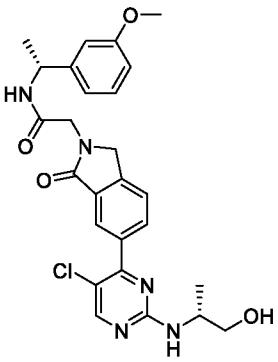
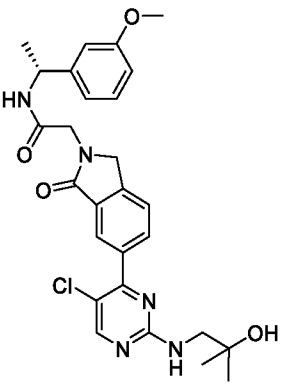
Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en la

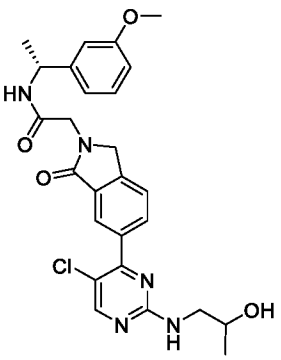
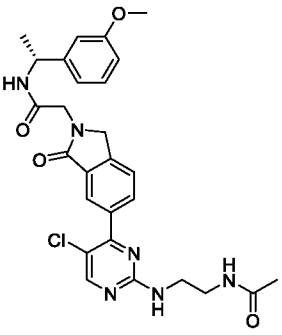
Preparación 231, comenzando a partir de la pirimidina halo sustituida adecuada.

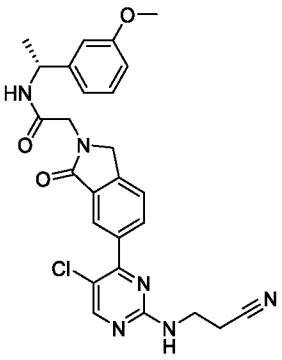
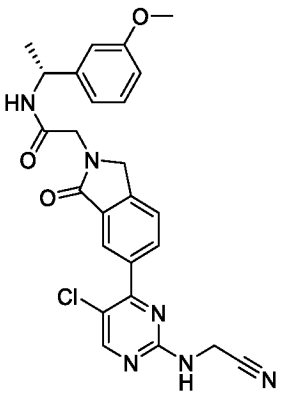
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	RMN
368		2-(6-{5-cloro-2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	526	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.01-6.88 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 5.11-4.96 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.49-4.32 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.86-3.79 (3H, m), 3.79-3.71 (4H, m), 1.50 (3H, d).
369		2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	552	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.94 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 5.14-4.97 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.57-4.31 (2H, m), 4.02-3.87 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.73-3.56 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m), 3.29-3.03 (1H, m), 2.25-2.09 (1H, m), 1.78-

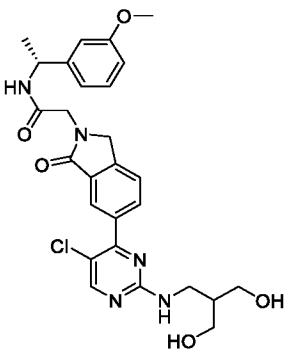
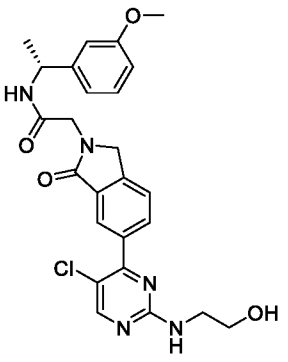
				1.56 (1H, m), 1.48 (3H, d).
370		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il] amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	510	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.69-4.54 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).

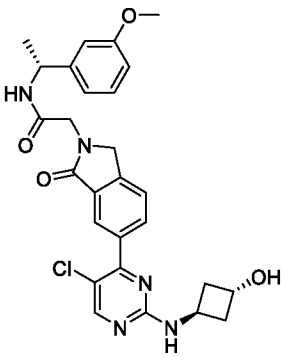
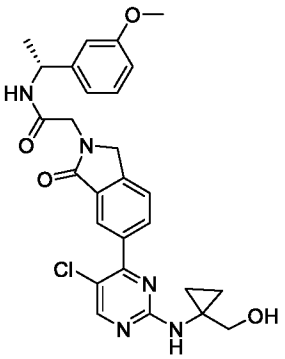
371		2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	564	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.71-3.52 (3H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 1.97-1.66 (4H, m), 1.38-1.11 (4H, m).
372		2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	508	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.51 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.40-4.23 (2H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.51 (2H, m), 1.18 (6H, d).

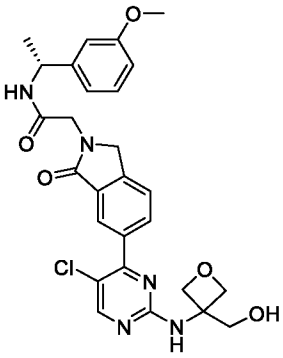
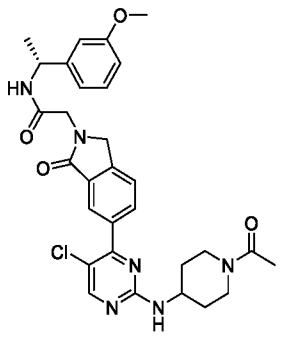
373		2-[6-(5-cloro-2-{[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	510	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.65 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.45 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
374		2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	524	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.16 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.33 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.13 (6H, s).

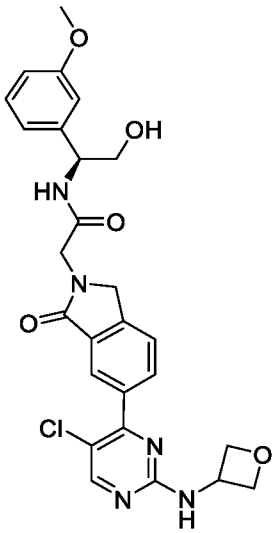
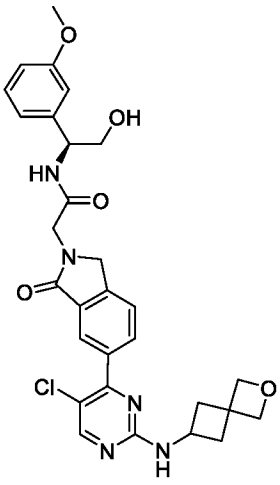
375		2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxipropil)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	510	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.28-3.21 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.08 (3H, d).
376		2-(6-{5-cloro-2-[(2-acetamidoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	537	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.91 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.42-3.32 (2H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.38 (3H, d).

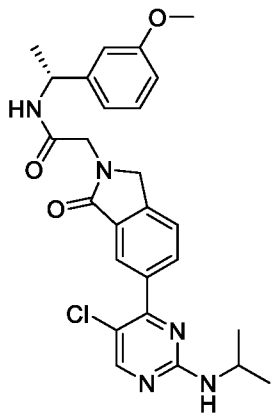
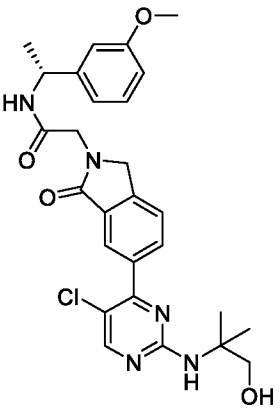
377		2-(6-{5-cloro-2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	505	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.09-7.94 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.56 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.38 (3H, d).
378		2-(6-{5-cloro-2-[(cianometil)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	489	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.21-7.94 (3H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.35 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.79-3.72 (3H, m), 1.38 (3H, d).

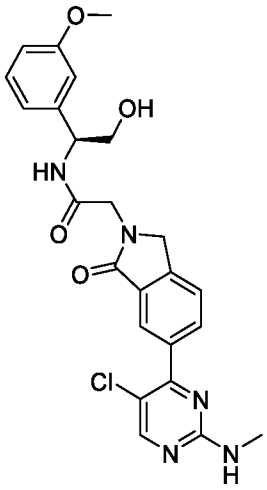
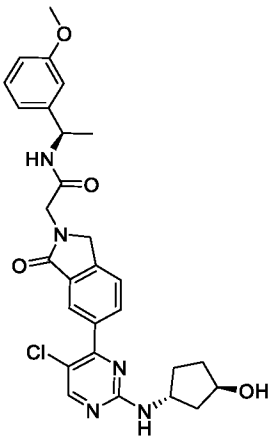
379		2-[6-(5-cloro-2-{[3-hidroxi-2-(hidroximetil) propil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	526	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.36-7.20 (2H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.73 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.52 (1H, t), 4.26 (2H, s), 4.13-4.00 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.72-3.63 (1H, m), 3.49-3.33 (3H, m), 3.26 (1H, dd), 1.38 (3H, d).
380		2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxietil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	496	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.69-4.55 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.38 (2H, q), 1.38 (3H, d).

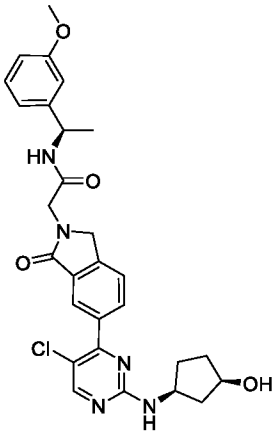
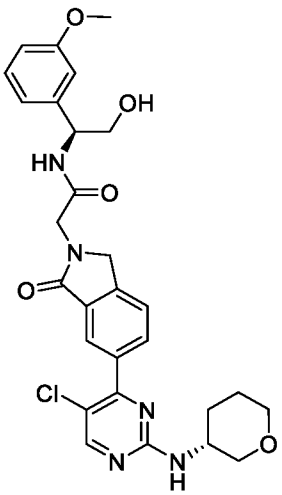
381		2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	522	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.76 (1H, m), 5.00-4.88 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.19 (4H, m), 3.76 (3H, s), 2.36-2.07 (4H, m), 1.38 (3H, d).
382		2-[6-(5-cloro-2-{[1-(hidroximetil)ciclopropil] amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	522	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.50 (2H, d), 1.38 (3H, d), 0.55 (4H, s).

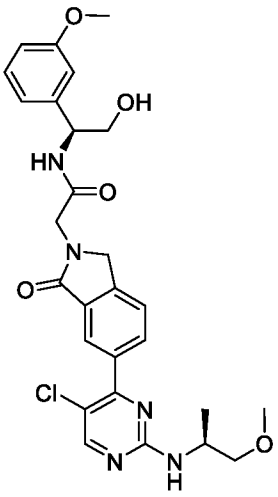
383		2-[6-(5-cloro-2-{[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	538	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 5.06 (1H, t), 4.99-4.89 (1H, m), 4.66-4.57 (4H, m), 4.53 (2H, d), 4.25 (2H, s), 3.79-3.73 (5H, m), 1.38 (3H, d).
384		2-(6-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloro pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	577	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (3H, s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.85-3.70 (4H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m), 1.52-1.26 (5H, m).

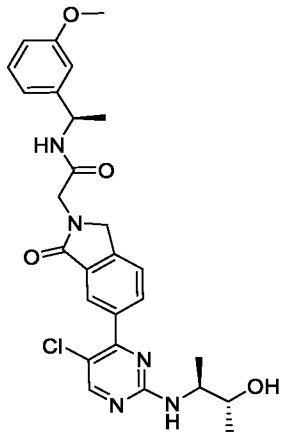
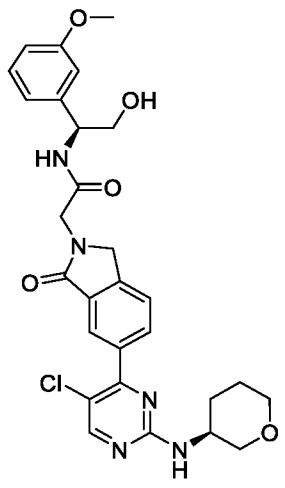
385		2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	524	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.53-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.97-4.82 (3H, m), 4.77 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.38-4.22 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m).
386		2-{6-[5-cloro-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}amino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	564	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.80 (2H, m), 4.60 (4H, d), 4.50 (2H, s), 4.37-4.23 (2H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.67-3.51 (2H, m), 2.64-2.55 (2H, m), 2.18 (2H, d).

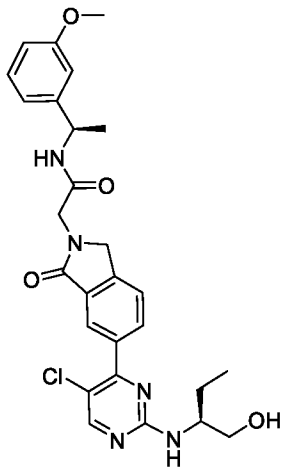
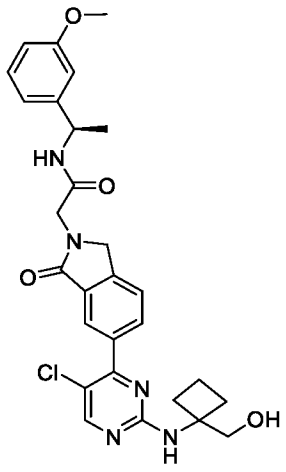
387		2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	492	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d), 1.18 (6H, d).
388		2-(6-{5-cloro-2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	524	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.86-6.76 (2H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.82 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.53 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.33 (6H, s).

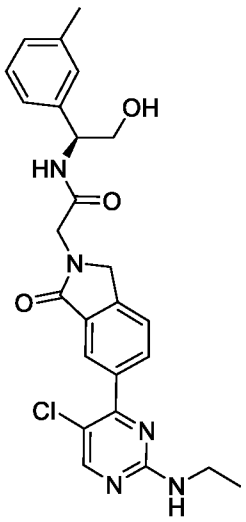
389		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	482	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.37-4.22 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.84 (3H, d).
390		2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil] amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	536	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.37 (1H, dd), 4.26 (2H, s), 4.24-4.16 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.15-2.02 (1H, m), 1.98-1.83 (2H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38 (3H, d).

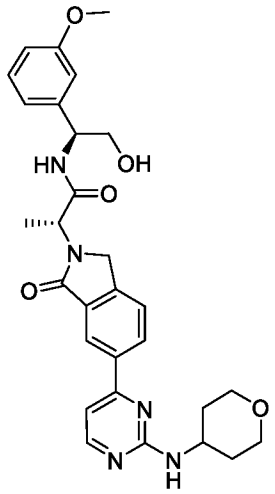
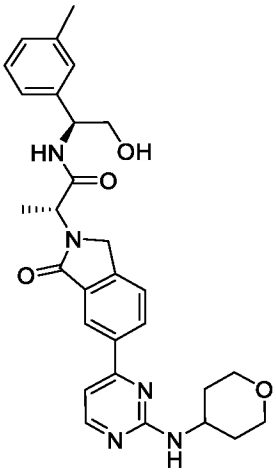
391		2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil] amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	536	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, d), 4.25 (2H, s), 4.20-4.08 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.79-1.55 (3H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d).
392		2-[6-(5-cloro-2-{[(3R)-oxan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	552	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.21 (2H, m), 3.87 (2H, d), 3.79-3.69 (4H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s),

				1.56 (2H, t).
393		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	540	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.30 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.52 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 1.15 (3H, d).

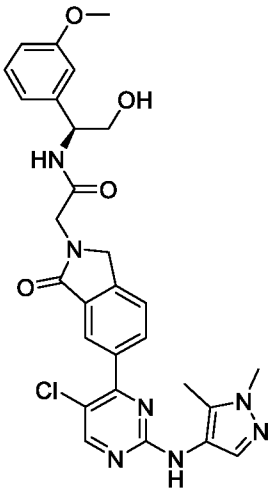
394		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	524	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.73-3.63 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.10 (6H, dd).
395		2-[6-(5-cloro-2-{[(3S)-oxan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	552	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.79-3.70 (4H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.57 (2H, t).

396		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida	524	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.91-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 1.77-1.61 (1H, m), 1.54-1.40 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94-0.87 (3H, m).
397		2-[6-(5-cloro-2-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida	536	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.46-8.40 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.04-7.96 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.72 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.66 (2H, d), 2.31-2.19 (2H, m), 2.19-

				2.07 (2H, m), 1.89-1.68 (2H, m), 1.38 (3H, d).
398		2-{6-[5-cloro-2-(etilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]acetamida	480	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.49 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.92 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.16-7.09 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.90-4.80 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.38-4.22 (2H, m), 3.57 (2H, t), 3.37-3.32 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.15 (3H, t).

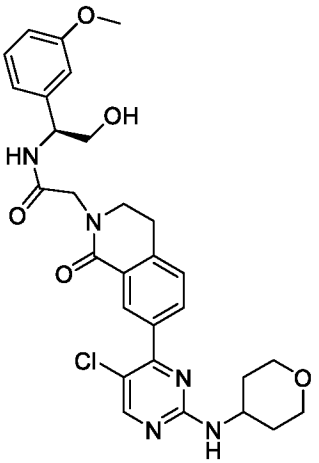
399		(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	532	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.52 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.30-7.18 (3H, m), 6.89 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 5.02 (1H, q), 4.88-4.71 (3H, m), 4.60 (1H, d), 4.10-3.97 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.61-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 1.89 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.45 (3H, d).
400		(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	516	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.29-7.17 (3H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.86-4.71 (3H, m), 4.59 (1H, d), 4.10-3.98 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.59-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.43 (3H, d).

Ejemplo 401: 2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



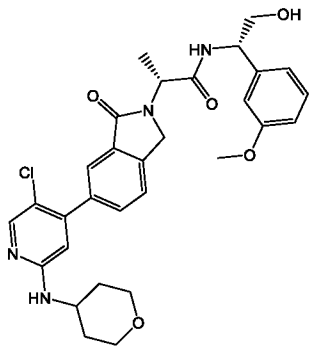
Una solución agitada de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Preparación 169, 0.05 g, 0.10 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (0.011 g, 0.10 mmol) y HCL 4M en dioxano (3 µL, 0.01 mmol) en N-metil pirrolidinona (0.23 mL) se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante Biotage de fase reversa (elución de gradiente, 0-40 %, MeCN/agua), para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.08 - 9.03 (1H, m), 8.50 (2H, d), 8.08 - 7.97 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93 - 6.87 (2H, m), 6.84 - 6.79 (1H, m), 4.91 - 4.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36 - 4.24 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.62 - 3.54 (2H, m), 2.18 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ = 562.

Ejemplo 402: 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



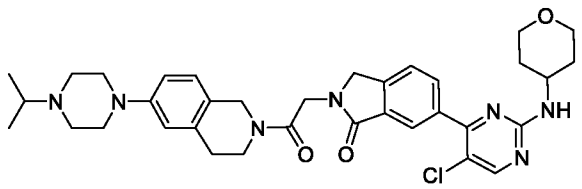
Al ácido 2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acético (Preparación 233, 0.200 g, 0.48 mmol), el clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(3-metilfenil)etan-1-ol (0.088 g, 0.53 mmol) y HATU (0.274 g, 0.53 mmol) en DCM (7.87 mL) se añadió diisopropiletilamina (1.10 mL, 6.30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante Biotage de fase reversa (elución de gradiente, 0-40 %, MeCN/agua), para proporcionar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.42 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.93 - 6.86 (2H, m), 6.84 - 6.77 (1H, m), 4.89 - 4.80 (2H, m), 4.31 - 4.18 (2H, m), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.68 - 3.55 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.12 - 3.00 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 566.

Ejemplo 403: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



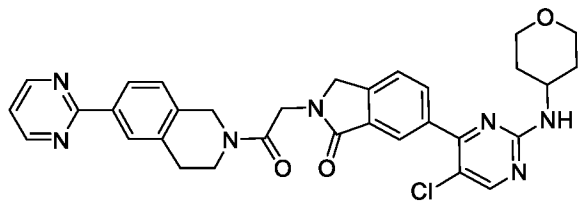
Una solución de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida (Preparación 239, 54 mg, 0.11 mmol) en NMP (0.1 mL), N,N-diisopropiletilamina (58 µL, 0.33 mmol, 3 eq.) y 4-aminooxan (58µL, 0.56 mmol, 5 eq.) se calentó en el microondas a 140°C durante 2 horas. La reacción parcial se calentó durante 2 horas más a 140°C. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante columna de sílice, 10g SNAP - MeOH al 0-10 % en EtOAc. El producto se purificó más mediante un cartucho C18 de fase reversa (30 g SNAP), eluyendo con MeCN al 45-70 % en agua para proporcionar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco. LC-MS: $[M+H]^+$ = 565. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.51 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.75 - 7.63 (3H, m), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.91 - 6.84 (2H, m), 6.84 - 6.75 (2H, m), 6.57 - 6.52 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.88 - 4.79 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.59 (1H, d), 3.98 - 3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.60 - 3.51 (2H, m), 3.42 (2H, dd), 1.89 (2H, d), 1.48 - 1.41 (5H, m).

Ejemplo 404: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



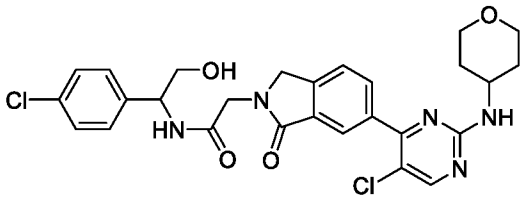
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 2. El producto se purificó más con SCX (3 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 0.105 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.09 - 7.01 (1H, m), 6.85 - 6.73 (2H, m), 4.67 - 4.49 (6H, m), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.72 (1H, t), 3.65 (1H, t), 3.42 - 3.35 (2H, m), 3.09 (4H, br. s), 2.87 (1H, t), 2.75 (1H, t), 2.58 (4H, br. s), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.61 - 1.47 (2H, m), 1.02 (6H, d) (un protón se tapó con el pico de solvente). LC-MS: [M+H]+ = 644.

Ejemplo 405: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[6-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



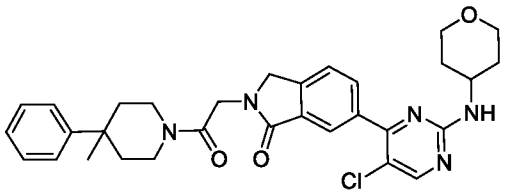
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 2. El producto se purificó más con SCX (3 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 46%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.91 (2H, d), 8.46 (1H, s), 8.30 - 8.21 (2H, m), 8.06 - 8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.48 - 7.43 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 4.86 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.65 - 4.59 (4H, m), 3.99 - 3.80 (4H, m), 3.75 (1H, t), 3.43 - 3.35 (2H, m), 3.06 (1H, t), 2.93 (1H, t), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.60 - 1.47 (2H, m). LC-MS: [M+H]+ = 596.

Ejemplo 406: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 2. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br)), 1H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 4.87 (dt, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 556.

Ejemplo 407: 6-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il)-2-[2-(4-metil-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

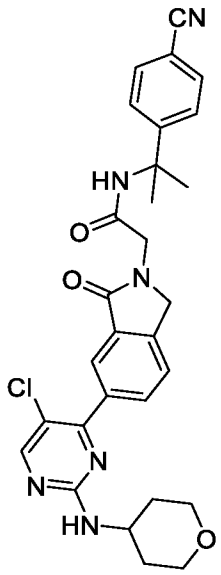
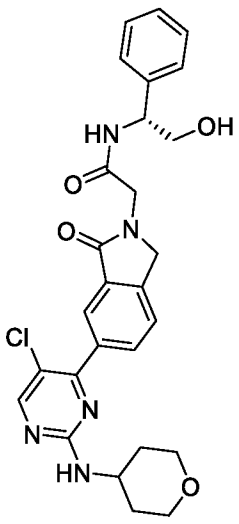


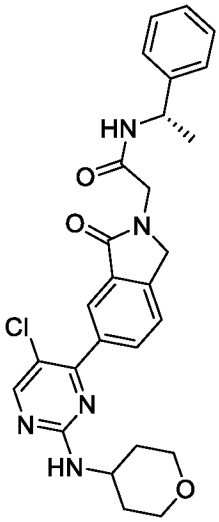
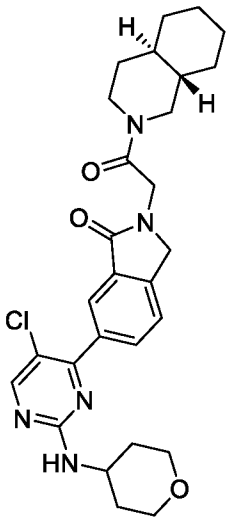
Se añadió trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol), 4-metil-4-fenilpiperidina (34.8 mg, 0.199 mmol) y HATU (83 mg, 0.218 mmol) en DCM:DMF (3 mL (10:1)). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL), después se lavó con HCl 1M (5 mL), NaHCOs acuosa saturada (5 mL), salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, EtOAc al 50-100% en isohexano) para proporcionar un cristal incoloro. Se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 66%) como un polvo incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). LC-MS: [M+H]+ = 560.

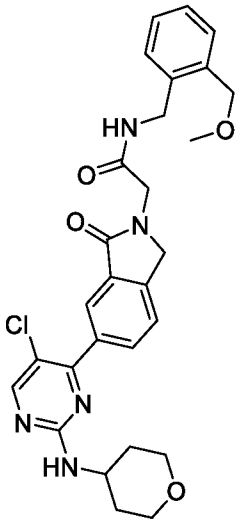
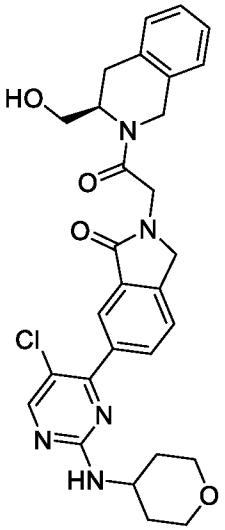
Ejemplos 408-436

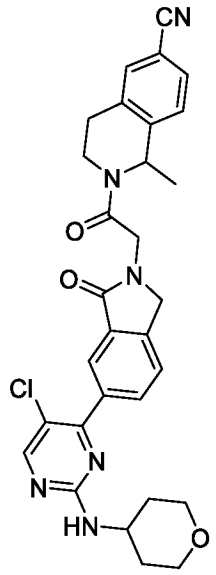
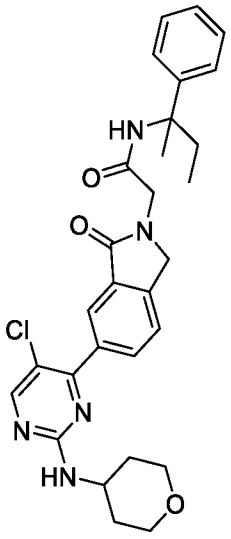
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 407, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente:

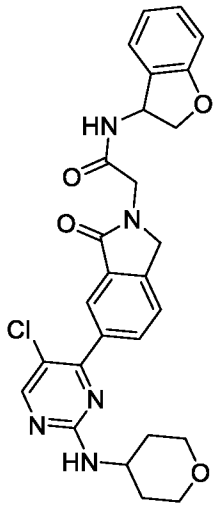
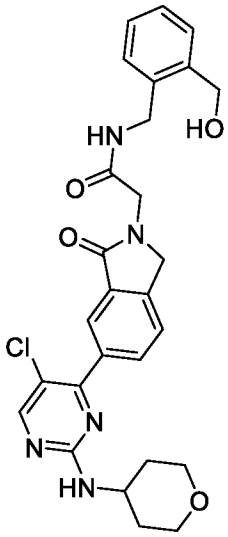
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$

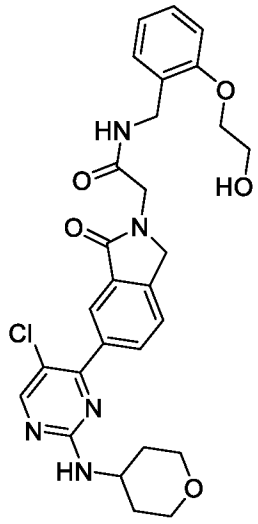
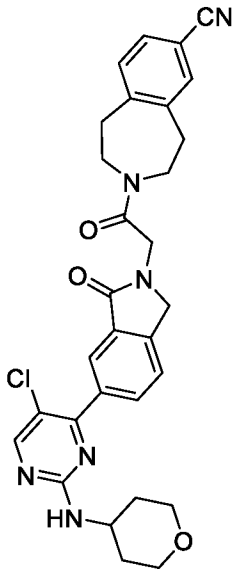
408		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-cianofenil)-propan-2-il]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (s (br), 1H), 7.54 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)	545
409		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.87-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

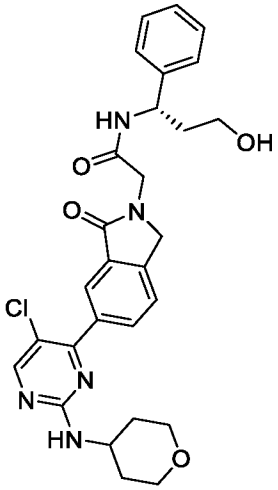
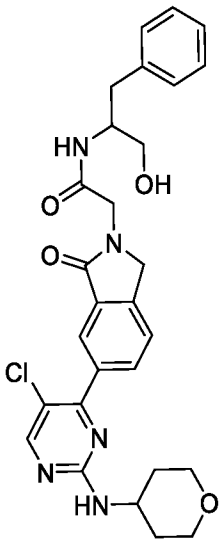
410		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-feniletil]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br)), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)	506
411		(trans) 2-{2-[(4aS,8aR)-decahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.55-4.38 (m, 5H), 4.25-4.22, 3.78-3.74, 3.07-3.01, 2.71-2.65 y 2.57-2.51 (m, 2H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.70-1.47 (m, 8H), 1.31-0.88 (m, 6H)	524

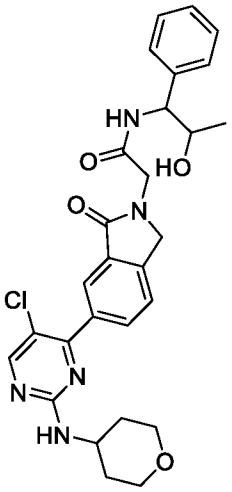
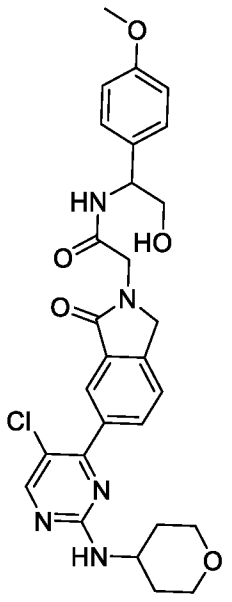
412		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(metoximetil)fenil]metil}acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.51 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H)	536
413		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin -2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 @ 373K) δ: 8.40 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24-7.10 (m, 5H), 5.11-4.15 (br m, 9H), 4.03-3.86 (m, 3H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.07 (s (br), 1H), 1.92-1.89 (br m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).	548

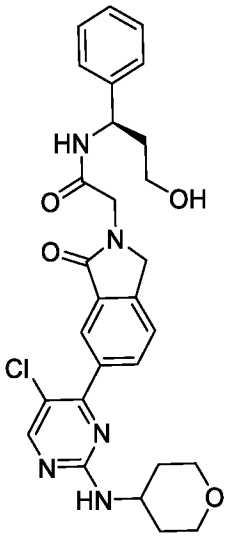
414		2-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-6-carbonitrilo	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.50 (1H, t), 5.52 (0.6H, q), 5.37 (0.4H, q), 4.76 - 4.39 (4H, m), 4.06 - 3.81 (4H, m), 3.55 (1H, ddd), 3.44 - 3.34 (1H, m), 3.14 - 2.76 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61 - 1.46 (3H, m), 1.40 (2H, d). (3:2 mezcla de rotámeros).	557
415		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenilbutan-2-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 5H), 0.76 (t, 3H).	534

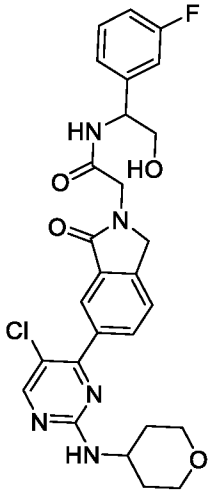
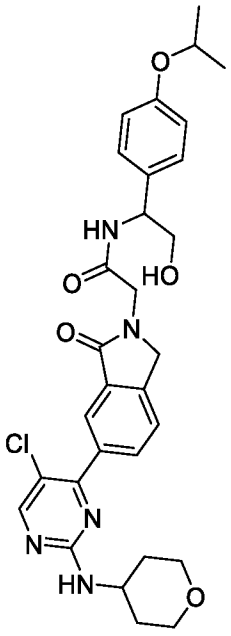
416		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.81 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.88-1.81 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	520
417		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(hidroximetil)fenil]metil}acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.14 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.82 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

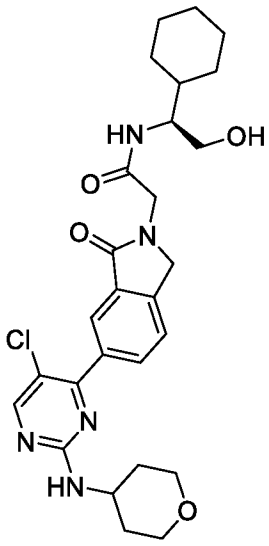
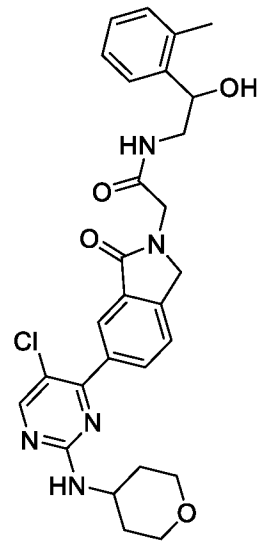
418		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(2-hidroxietoxi) fenil]metil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.44 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.31 - 7.14 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.91 (1H, app td), 4.88 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.31 (2H, d), 4.27 (2H, s), 4.01 (2H, dd), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.77 - 3.69 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m).	552
419		3-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepine-7-carbonitrilo	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.41 (1H, dd), 4.56 (4H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 - 3.56 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.14 - 3.00 (2H, m), 3.01 - 2.86 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	557

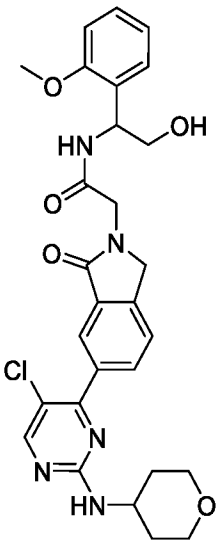
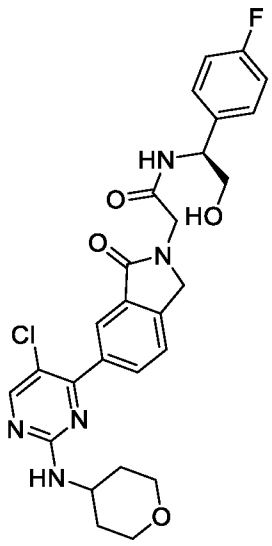
420		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenil propil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.53 (qd, 2H).	536
421		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.33 - 7.16 (m, 5H), 4.84 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.86 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (qd, 2H).	536

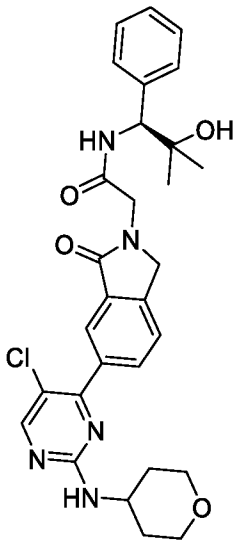
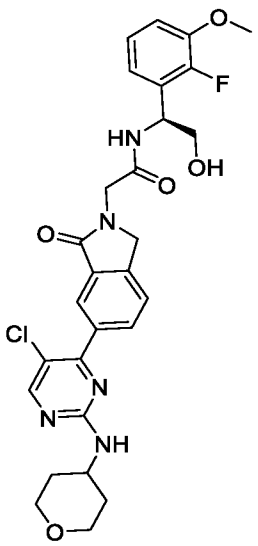
422		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenilpropil)-acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.51 (dd, 1H), 8.50 (dd, 0.22H), 8.44 (s (br), 1.22H), 8.01 (d, 1.22H), 7.96 (dd, 1.22H), 7.73 (d, 1.22H), 7.62 (s, 1.22H), 7.36 – 7.26 (m, 4.88H), 7.26 – 7.19 (m, 1.22H), 4.82 (d, 0.22H), 4.74 (d, 2H), 4.70 - 4.73 (m, 1.22H), 4.57 (s (br), 2.44H), 4.37 (d, 0.22H), 4.32 (d, 1H), 4.28 (d, 0.22H), 4.25 (d, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 4.88H), 3.42 – 3.33 (m, 2.44H), 1.88 – 1.79 (m, 2.44H), 1.58 – 1.46 (m, 2.44H), 1.02 (d, 3H), 0.99 (d, 0.66H). (82:18 Mezcla de isómero cis y trans)	536
423		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil) etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.83 (dt, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m,	552

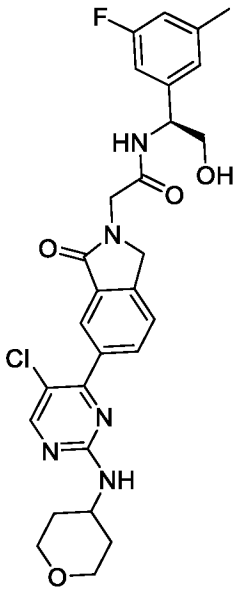
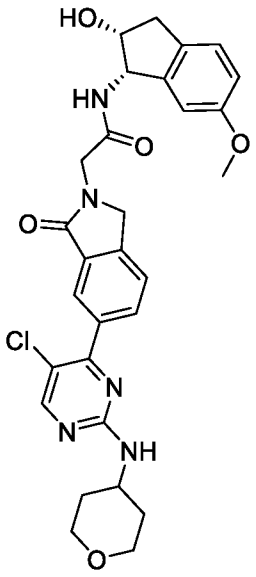
			2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H).	
424		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenil propil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.96 (td, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s (br), 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	536

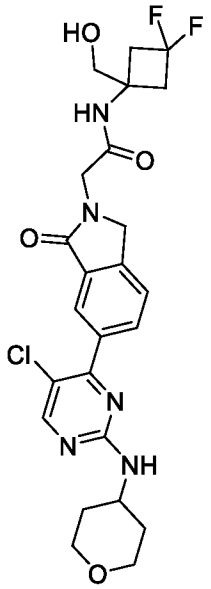
425		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluorofenil)-2-hidroxi etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.91 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	540
426		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-hidroxi-1-[4-(propan-2-iloxi)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.21 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.82 (dt, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 3H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 3H), 3.55 (dd, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.25 (d, 6H)	580

427		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxi etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.75-1.42 (m, 7H), 1.26-0.84 (m, 6H)	528
428		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-2-(2-metilfenil) etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 5.38 (d, 1H), 4.86 (dt, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.43 – 3.29 (m, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H).	536

429		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil) etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.43 (2H, m), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.29 (1H, dd), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 6.95 - 6.90 (1H, m), 5.29 - 5.22 (1H, m), 4.88 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.98 - 3.83 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.59 - 3.52 (1H, m), 3.47 - 3.36 (3H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.47 (2H, m).	552
430		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540

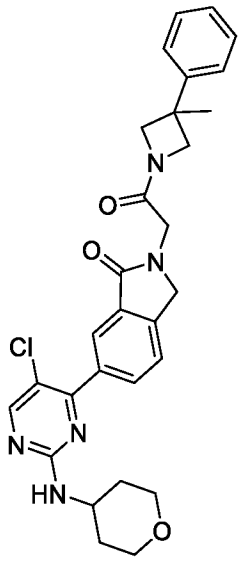
431		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	550
432		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metoxi fenil)-2-hidroxietil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.63 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).	570

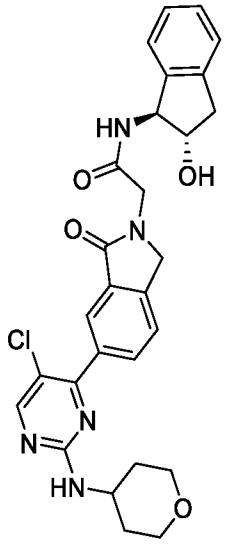
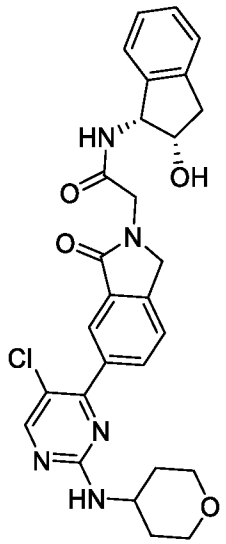
434		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.85 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).	554
435		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.14 (d, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	564

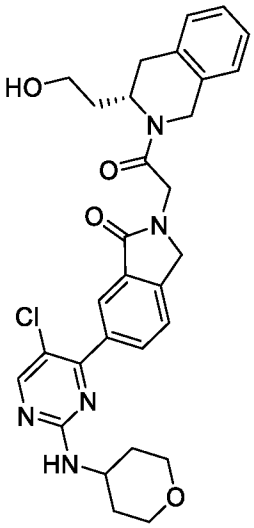
436		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[3,3-difluoro-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.17 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H).	522

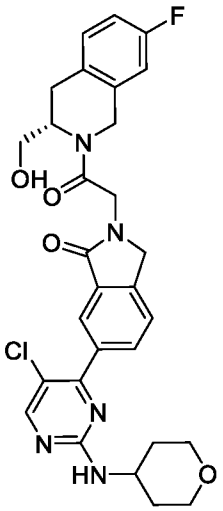
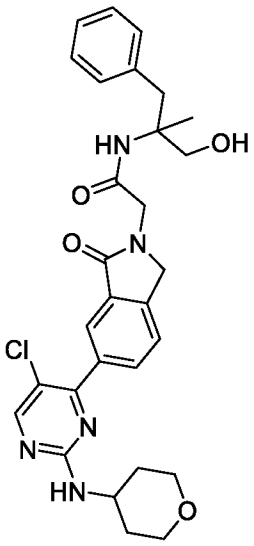
Ejemplos 437-443

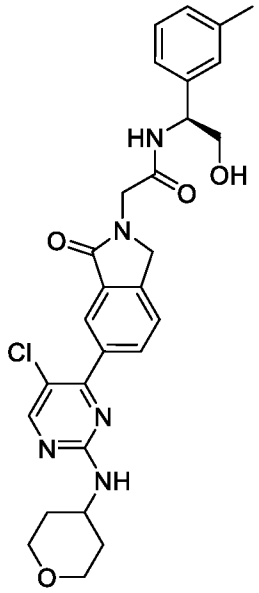
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 407, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente. En estos casos, los productos se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (métodos ácidos o básicos según se especifique):

Ejemplo	**Estructura/condiciones de preparación**	**Nombre**	**^{1}H RMN (400 MHz)**	**MS: $[M+H]^+$**
437	 (método básico)	6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(3-metil-3-fenilazetidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.83 (bs, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)	532

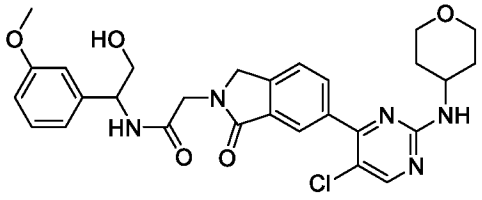
438	 (método ácido)	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.23 - 7.16 (3H, m), 7.16 - 7.08 (1H, m), 5.33 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.37 - 4.19 (3H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 2.77 - 2.63 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	534
439	 (método básico)	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.26 - 7.17 (4H, m), 5.22 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, dd), 4.38 (2H, s), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 3.06 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	534

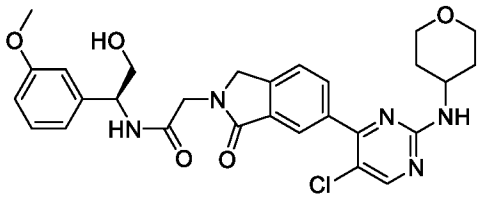
440	 (método ácido)	6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin -2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.77 - 7.72 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 - 7.16 (4H, m), 5.06 (0.7H, d, rotámero mayor), 4.90 - 4.81 (0.7H, m, rotámero mayor), 4.74 - 4.72 (0.5H, m, rotámero menor), 4.68 - 4.44 (5H, m), 4.37 - 4.33 (0.5H, m, rotámero menor), 4.09 (0.7H, d, rotámero mayor), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.55 - 3.47 (0.7H, m, rotámero mayor), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.19 (0.7H, dd, rotámero mayor), 2.94 (0.5H, dd, rotámero menor), 2.81 - 2.64 (1.3H, m), 1.84 (2H, d), 1.70 - 1.36 (4H, m).	562

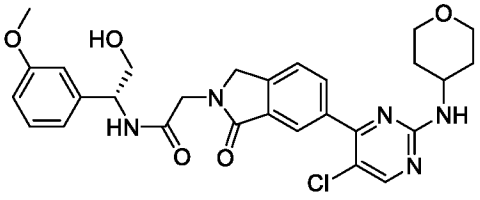
441	 (método ácido)	6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-7-fluoro-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.11 (1H, ddd), 7.03 (1H, qd), 5.11 (1H, t), 4.99 (1H, d), 4.88 - 4.78 (1H, m), 4.70 - 4.48 (5H, m), 4.39 - 4.32 (1H, m), 4.16 (1H, d), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 3.20 - 3.01 (1H, m), 2.93 - 2.78 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.44 (2H, m).	566
442	 (método ácido)	N-(2-bencil-1-hidroxipropan-2-il)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, 90 °C) δ 8.41 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.29 - 7.14 (6H, m), 7.09 (1H, s), 4.61 - 4.57 (3H, m), 4.17 (2H, s), 4.03 - 3.86 (3H, m), 3.57 - 3.34 (4H, m), 3.11 (1H, d), 2.89 (1H, d), 1.96 - 1.82 (2H, m), 1.69 - 1.50 (2H, m), 1.18 (3H, s).	550

443		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.15 - 7.07 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.93 (1H, s), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). (2 señales de protones se superpusieron con el pico de agua).	536

Ejemplos 444, 445 y 446: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida, 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida y 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida



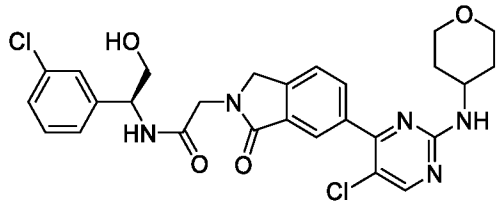




2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]acetamida se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 407. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 552. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa en una columna Lux C4 (21.2mm x 250mm, 5µm), usando NH_3 al 0.1% en MeOH a 21ml/min como eluyente para proporcionar 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida y 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil]acetamida como sólidos blancos.

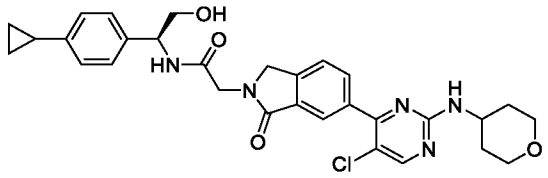
Ejemplo 447: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-

clorofenil)-2-hidroxietil]acetamida



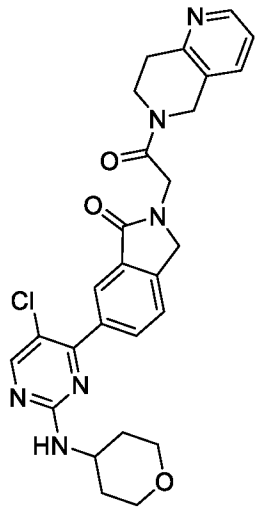
El compuesto del título se puede preparar usando un procedimiento similar al Ejemplo 407 o métodos análogos a estos.

Ejemplo 448: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxietil]acetamida



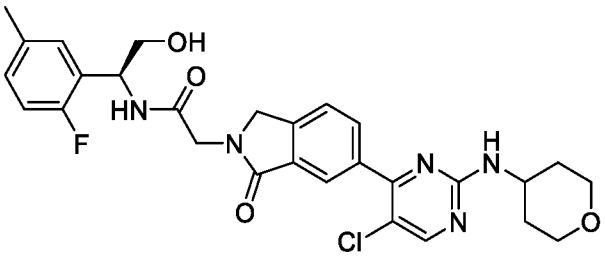
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 407. En este caso, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Varian, ácido (ácido fórmico al 0.1%), ácido, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-50% en agua) seguido de un lavado con HCl, NaHCOs y salmuera.1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.21 - 7.15 (2H, m), 7.06 - 6.98 (2H, m), 4.86 - 4.78 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 - 4.20 (2H, m), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.54 (2H, d), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.93 - 1.78 (3H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 0.94 - 0.88 (2H, m), 0.66 - 0.60 (2H, m). (nota: No se observó OH). LCMS: [M+H]+ = 562.

Ejemplo 449: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



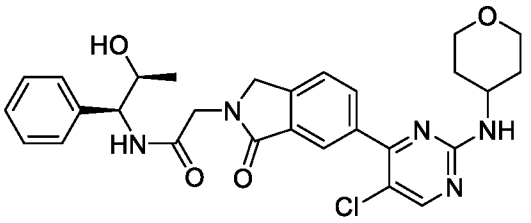
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 95, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8.38 - 8.43 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 - 7.67 (m (br), 2H), 7.28 (d (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.74 (s (br), 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.82 - 4.03 (m, 5H), 3.41 (ddd, 2H), 3.01 (m (br), 2H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.53 - 1.65 (m, 2H). MS: $[M+H]^+$ = 519.

Ejemplo 450: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 95. En este cado y después de la purificación, el producto se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1 M (10 mL). Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 10 mL), NaHCOs (10 mL) y salmuera (3 x 10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H,br. s), 7.24 - 7.18 (1H, m), 7.13 - 6.99 (2H, m), 5.14 (1H, q), 5.04 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.30 (2H, d), 3.97 - 3.84 (3H, m), 3.61 - 3.51 (2H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 554.

Ejemplo 451: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

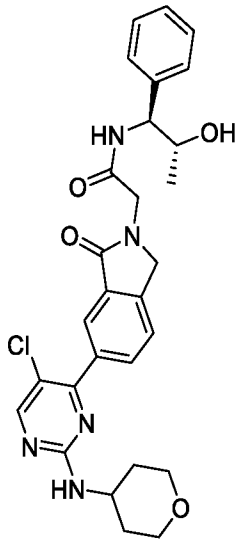
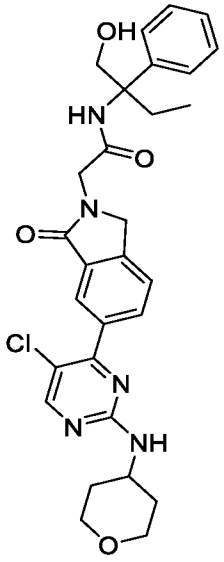


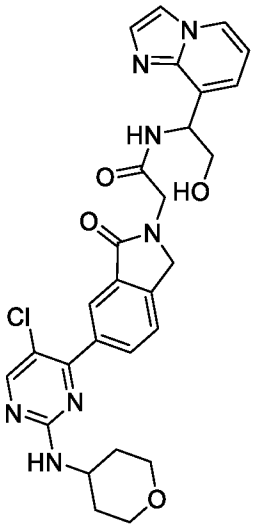
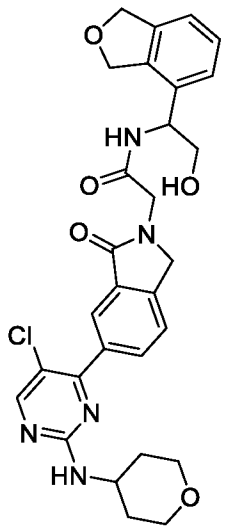
Se añadió HATU (104 mg, 0.273 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il))acético (100 mg, 0.248 mmol), el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol (51.2 mg, 0.273 mmol), y trietilamina (0.138 mL, 0.993 mmol) en DMF (1.5 mL, 19.37 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1M (2x20 mL), salmuera (3x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil)acetamida (73 mg, 54.3%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.82 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.00 - 3.82 (4H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 536.

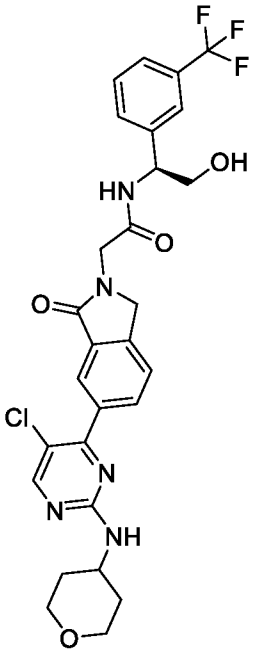
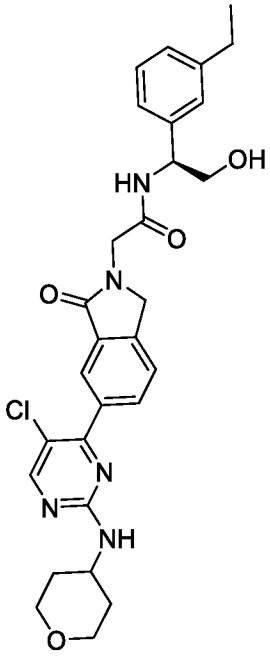
Ejemplos 452-462

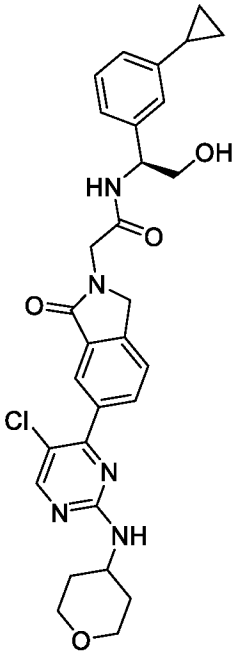
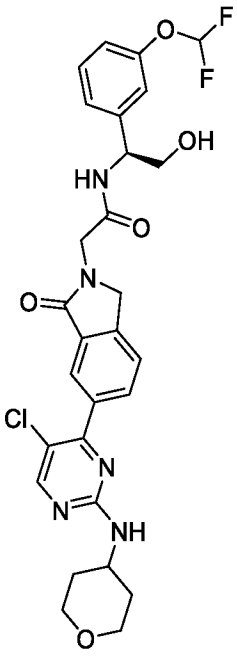
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 451, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente.

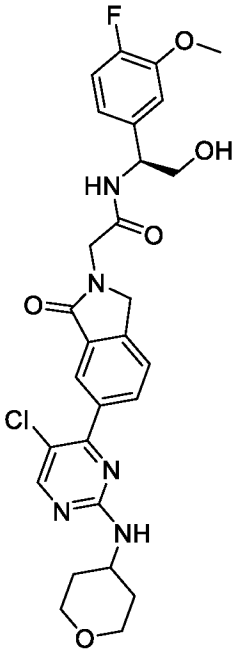
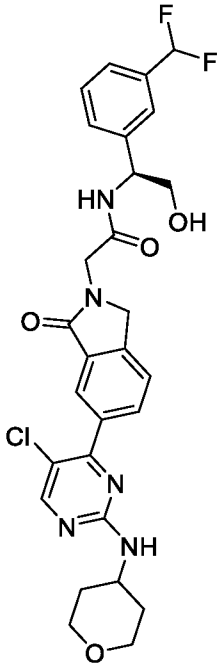
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: [M+H]+

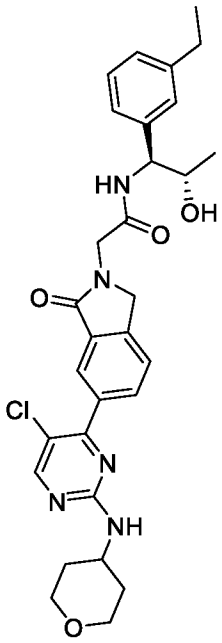
452		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-fenilpropil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.35 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.76 - 4.70 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.01 - 3.82 (4H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, d).	536
453		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 7.94 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.32 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.14 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.60 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.99 - 3.82 (4H, m), 3.74 (1H, dd), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.04 - 1.91 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 0.73 (3H, t)	550

454		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]piridin-8-il}etil)acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.87 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 (1H, d,), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s (br)), 7.63 (d, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 5.36 (1H, q), 5.20 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.85 (5H, td), 3.42 - 3.37 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	562
455		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)-2-hidroxietil]-acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.32 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, d), 5.08 (2H, d), 4.94-501 (3H, m), 4.75 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.36 - 4.19 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.67 - 3.49 (2H, m), 3.39 (1H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)	564

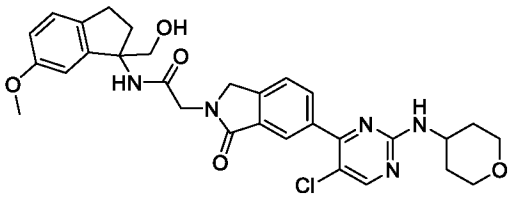
456		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluoro metil)fenil]etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.68 (2H, m), 7.68 - 7.54 (4H, m), 5.03 (1H, t), 5.01 - 4.94 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.44 - 4.23 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.62 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	590
457		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxietil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.19 - 7.06 (3H, m), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, d), 3.89 (3H, dd), 3.61 - 3.53 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.18 (3H, t).	550

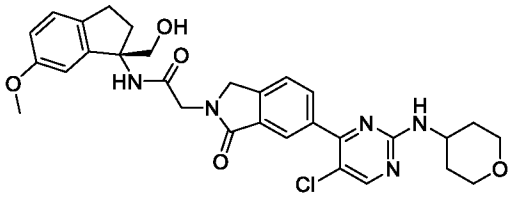
458		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-ciclopropilfenil)-2-hidroxietil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.11 - 7.01 (2H, m), 6.93 (1H, dt), 4.91 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.90 (3H, dd), 3.55 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.94 - 1.79 (3H, m), 1.53 (2H, qd), 0.99 - 0.88 (2H, m), 0.73 - 0.58 (2H, m)	562
459		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.43 - 7.35 (1H, m), 7.25 - 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.99 (1H,), 4.89 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.38 - 4.22 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, dddd).	588

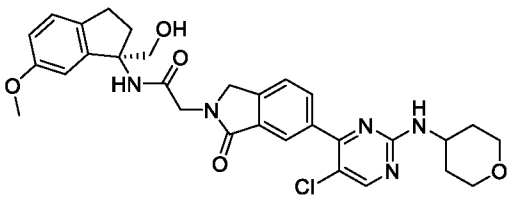
460		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxietil]-acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 - 7.09 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.99-3.78 (6H, m), 3.62 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.32 (2H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.52 (2H, dddd).	570
461		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometil)fenil]-2-hidroxietil]-acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.56 - 7.42 (4H, m), 7.03 (1H, t), 5.03 - 4.96 (1H, m), 4.96 - 4.89 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.27 (1H, d), 4.00 - 3.78 (3H, m), 3.60 (2H, dd), 3.45 - 3.34 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m).	572

462		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxi propil]-acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.06 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.20 (1H, m), 7.18 - 7.12 (2H, m), 7.09 - 7.04 (1H, m), 4.80 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.00 - 3.81 (4H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.91 - 1.81 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.00 (3H, d).	564

Ejemplo 463, 464 y 465: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida, 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida y 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida.

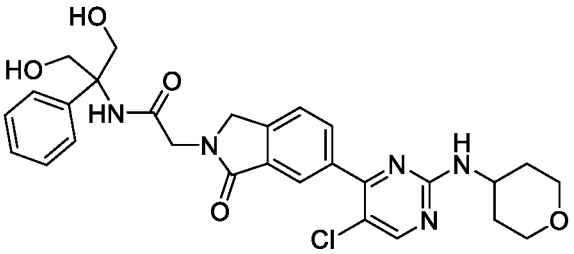






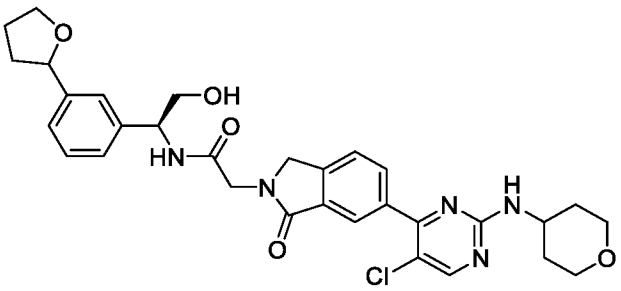
Se prepararon usando un procedimiento similar al Ejemplo 451. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 5.02 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.33 - 4.15 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.72 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 3.33 - 3.42 (2H, m), 2.83 (1H, ddd), 2.73 (1H, dt), 2.43 - 2.23 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 578. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Gilson, columna IA, EtOH al 20 % isocrático con 4:1 (i-Hexano + dietilamina al 0.2 %) al 80%:DCM).

Ejemplo 466: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)acetamida



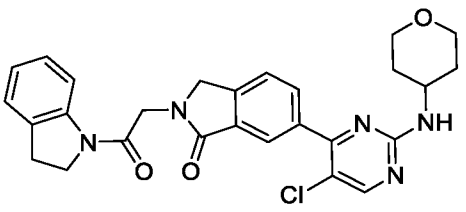
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 451. En este caso, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Waters, Basic (bicarbonato de amonio al 0.1%), Básico, columna Waters XBridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-40% en agua). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37 - 7.32 (2H, m), 7.31 - 7.25 (2H, m), 7.22 - 7.15 (1H, m), 4.88 (2H, t), 4.59 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.99 - 3.80 (7H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 552.

Ejemplo 467: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(oxolan-2-il)fenil]etil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 451. Después de la purificación, el producto se disolvió en EtOAc y se lavó adicionalmente con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título (0.007 g, 0.011 mmol) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación de Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 4.87 (td, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 5H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 592.

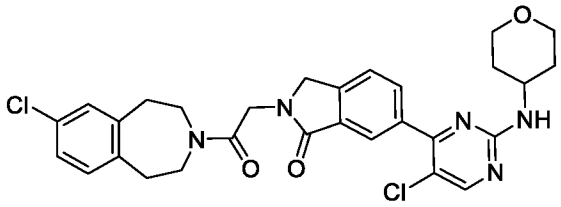
Ejemplo 468: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



DIPEA (0.090 mL, 0.515 mmol), indolina (0.040 mL, 0.356 mmol) y después HATU (0.142 g, 0.373 mmol) se añadieron a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.100 g, 0.246 mmol) en DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2.5 h, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (30 mL) y NH_4Cl (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). La fracción orgánica combinada se lavó con agua (20 mL), NaHCOs (20 mL) y salmuera (2 x 20 mL) y después se concentró al vacío. La fase acuosa contenía un sólido blanco que se aisló mediante filtración y después se lavó con agua (10 mL) y después éter (2 x 10 mL). Este sólido se trituró con éter (3 mL), se sometió a sonicación y después la solución se decantó (repetido x3). Este sólido después se suspendió en MeOH:agua (5 mL, 1: 1), se sometió a sonicación y después se calentó para proporcionar una solución blanca. La solución se dejó enfriar durante la noche y el sólido resultante se aisló mediante la decantación del disolvente. El sólido se secó en un disecador a 50ºC durante 5 h para proporcionar el compuesto del título (0.049 g, 37.2%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (1H, s),

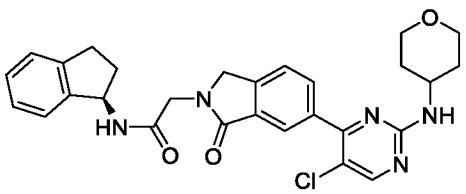
8.07 (1H, d), 8.01 (2H, dd), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.03 (1H, t), 4.62 (4H, d), 4.23 (2H, t), 3.98 – 3.85 (3H, m), 3.39 (2H, t), 3.23 (2H,t), 1.86 (2H, d), 1.54 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 504.

Ejemplo 469: 2-[2-(7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



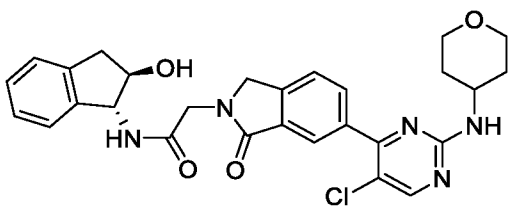
Se añadió trietilamina (67.5 µl, 0.484 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 65 mg, 0.161 mmol), 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (29.3 mg, 0.161 mmol) y HATU (67.5 mg, 0.177 mmol) en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con HCl 1M (30 ml), sat. ac. NaHCOs (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, MeOH al 0-10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0.087 mmol 54.2%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.25 - 7.14 (2H, m), 4.56 (4H, t), 4.00 - 3.82 (3H, m), 3.72 - 3.55 (4H, m), 3.45 - 3.34 (2H, m), 2.99 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 566.

Ejemplo 470: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida



Se añadió DIPEA (0.073 ml, 0.417 mmol) seguido de HATU (0.079 g, 0.209 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.08 g, 0.199 mmol) y el clorhidrato de (R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (0.035 g, 0.209 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 1N y la mezcla se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, NaHCOs, agua y se secó a succión. Después, el sólido se disolvió en DCM y se añadió salmuera. Las fases se separaron a través de un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.065 g, 62.6%) como un sólido blanco después de la trituración y la evaporación de Et_2O.1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.05 - 3.79 (m, 3H), 3.39 (d, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.40 (dtd, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.53 (qd, 2H). LC-MS: [M+H]+ = 518.

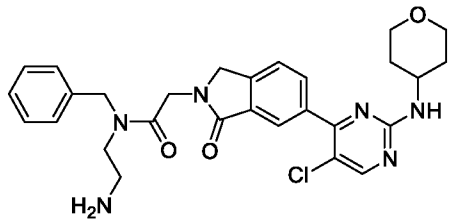
Ejemplo 471: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida



Se añadió HATU (83 mg, 0.218 mmol) seguido de trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol) y (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (29.6 mg, 0.199 mmol) en DMF (3 mL). Se añadió HCl (1M, 2 mL), seguido de agua (10 mL). El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con NaHCOs (10 mL), se secó al vacío a 40°C. El residuo se trituró con una mezcla de MeOH en Et_2O para proporcionar el

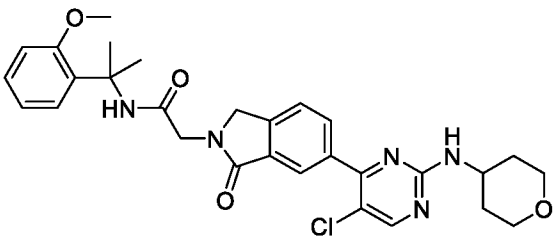
compuesto del título (63 mg, 58.2%) como un polvo tostado pálido. 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.25 - 7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d), 5.18 (1H, d), 5.11 (1H, t), 4.67 (2H, s), 4.46 - 4.36 (4H, m), 4.11 - 3.94 (3H, m), 3.58 - 3.50 (2H, m), 3.28 (1H, dd), 2.92 (1H, dd), 2.05 (2H, d), 1.56 (2H, qd) (no se observó un protón intercambiable). LC-MS : [M+H]+ = 534.

Ejemplo 472: N-(2-aminoetil)-N-bencil-2-(6-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



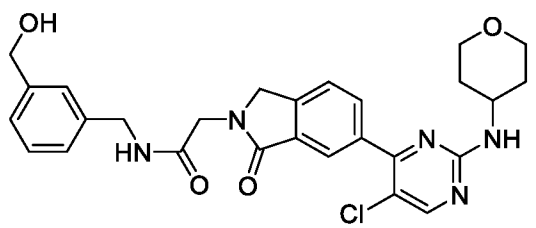
Se añadió TFA (455 µl, 5.90 mmol) a una solución agitada de (2-(N-bencil-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamido)etil)carbamato de terc-butilo (Preparación 312, 75 mg, 0.118 mmol) en DCM (1.2 mL, 0.1 M) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo formó el azeótropo con tolueno (4 x 3 ml) y MeCN (2 x 3 ml) para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo pálido (60 mg). El producto bruto se cargó en una columna de SCX (600 mg) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 77%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz @ 60°C) δ 8.42 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 - 7.95 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.42 - 7.24 (6H, m), 4.79 - 4.44 (6H, m), 4.03 - 3.80 (3H, m), 3.49 - 3.27 (4H, m), 2.81 - 2.66 (2H, m), 1.93 - 1.83 (2H, m), 1.64 - 1.49 (2H, m) (falta el NH_2 - probablemente superpuesto con el pico de agua). LC-MS : [M+H]+ = 535.

Ejemplo 473: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(2-metoxifenil)propan-2-il]acetamida



Se añadió HATU (83 mg, 0.218 mmol) seguido de trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol) y 2-(2-metoxifenil)propan-2-amina (32.8 mg, 0.199 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) y se filtró el precipitado blanco resultante. El sólido se trituró ($MeOH/Et_2O$) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 66.8%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.24 - 7.15 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.85 (1H, td), 4.54 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.99 - 3.82 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.64 (6H, s), 1.52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 550.

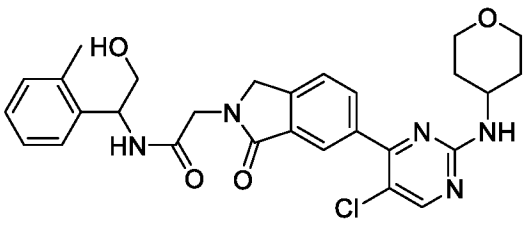
Ejemplo 474: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(hidroximetil)fenil]metil}acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 94. 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.25 - 7.12 (4H, m), 6.85 (1H, bs), 5.30 (1H, bs), 4.63 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.42 (2H, d), 4.30 (2H, s), 4.11 - 3.93 (3H, m), 3.53 (2H, td), 2.09 - 1.99 (2H, m), 1.62 - 1.49 (2H, m).

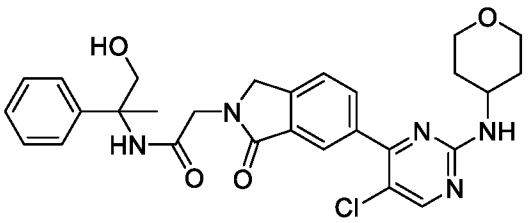
(No se observó un protón intercambiable.) LC-MS : [M+H]+ = 522.

Ejemplo 475: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metilfenil)etil]acetamida



Se añadió HATU (83 mg, 0.218 mmol) seguido de trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol) y 2-amino-2-(o-tolil)etanol (30.0 mg, 0.199 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) y se filtró el precipitado blanco resultante. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-5% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 11.05%) como un polvo incoloro. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.31 - 8.28 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.58 - 7.53 (1H, m), 7.24 - 7.10 (4H, m), 7.06 (1H, d), 5.35 - 5.27 (2H, m), 4.62 (2H, dd), 4.32 (2H, dd), 4.11 - 3.95 (3H, m), 3.87 - 3.76 (2H, m), 3.58 - 3.48 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.62 - 1.50 (2H, m). (1 protón intercambiable en el pico de agua.) LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ejemplo 476, 477 y 478: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)acetamida, 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida, 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida



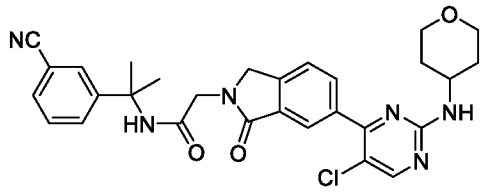
Se añadió HATU (83 mg, 0.218 mmol) seguido de trietilamina (83 µl, 0.596 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (80 mg, 0.199 mmol) y 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (30.0 mg, 0.199 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y el precipitado blanco resultante se filtró, se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-5 % en acetato de etilo), seguido de HPLC preparativa (ácido) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 20.46%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.61 (1H, bs), 7.35 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 5.07 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.67 (1H, d), 3.54 - 3.46 (1H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, dd), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.46 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Daicel IA 2cm x 25cm 5µm, 60% (iso-hexanos + 0.2 % de TFA) : 40% de EtOH, tiempo de ejecución de 60 minutos) para proporcionar 2 fracciones:

La fracción 1 se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (SiO2, MeOH al 0-5% en DCM) para proporcionar 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 - 7.25 (4H, m), 7.22 - 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.99 - 3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

La fracción 1 se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (SiO2, (NH_3 al 1% en MeOH) al 20% en DCM) y después cromatografía flash (SiO2, MeOH al 0 – 10% en DCM) para proporcionar el pico 2 limpio (19 mg)

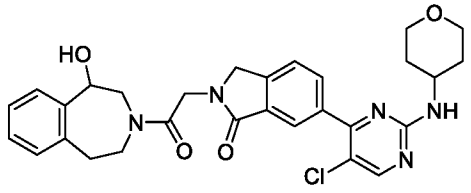
Pico 2: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 - 7.25 (4H, m), 7.22 - 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.99 - 3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ejemplo 479: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-cianofenil)-propan-2-il]acetamida



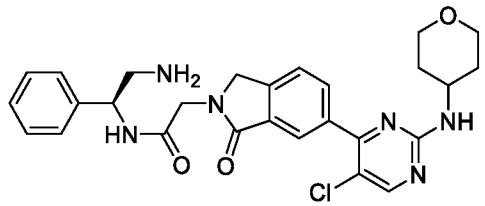
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 476. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.37 - 8.30 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.62 - 7.54 (3H, m), 7.49 (1H, dt), 7.39 - 7.33 (1H, m), 6.88 (1H, bs), 5.20 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.12 - 3.94 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.12 - 2.00 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.59 - 1.52 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 545.

Ejemplo 480: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se añadió trietilamina (67.5 µl, 0.484 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 65 mg, 0.161 mmol), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (26.3 mg, 0.161 mmol) y HATU (67.5 mg, 0.177 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con HCl 1M (30 ml), NaHCOs sat. Ac. (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL) y se secó ($MgSO_4$). El precipitado que se formó en la fase acuosa se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml x 2) y después se disolvió en MeOH al 20%:DCM (50 ml). La solución resultante se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 42.5%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.48 - 7.33 (1H, m), 7.27 - 7.10 (3H, m), 5.78 - 5.71 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.68 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.59 - 4.46 (3H, m), 3.99 - 3.75 (5H, m), 3.61 (1H, d), 3.40 (2H, d), 3.11 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 548. (nota: RMN indicó varios rotámeros diferentes).

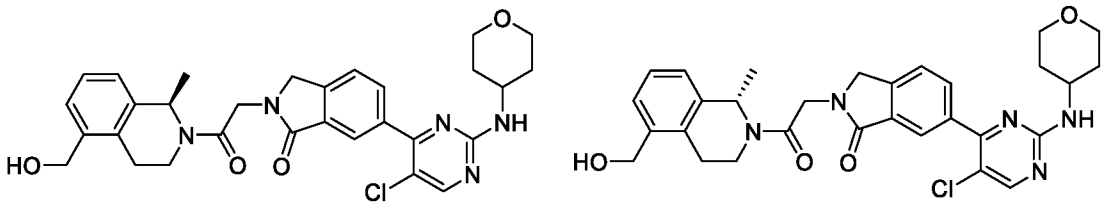
Ejemplo 481: N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



Se añadió TFA (0.3 ml, 0.177 mmol) a una mezcla de (2-(2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamido)-2-feniletil)carbamato de (S)-terc-butilo (Preparación 304, 0.11 g, 0.177 mmol) en DCM (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se añadió NaHCOs y DCM. Se separaron las fases mediante un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 al 1 % en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de lana de algodón. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et_2O, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.072 g, 76%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8.41 (s, 1H), 8.32 (s (br, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.34 (d, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.41 (td, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 521.

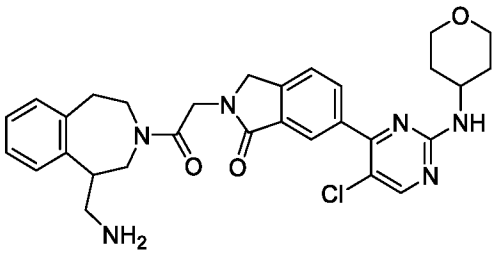
Ejemplo 482 y 483: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1R)-5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona y 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



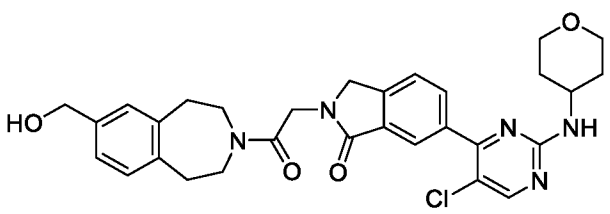
Los enantiómeros de 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 192, 170mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Gilson, Chiralpak IA, 2 cm x 25 cm, EtOH al 40 % en 3:1 Hexano(+ TFA al 0.2%):DCM) para proporcionar 6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil)isoindolin-1-ona (isómero 1, 20 mg, 7.3%) (temperatura ambiente 24 minutos) y 6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil)isoindolin-1-ona (isómero 2, 20 mg, 7.3%) como sólidos incoloros. Después de la concentración de la solución, los productos se obtuvieron como una mezcla con c.a. 10% de sus trifluoroacetatos, (2,2,2-trifluoroacetato de (2-(2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metilo). Los sólidos incoloros de cada enantiómero se disolvieron en metanol (1.5 ml, 37.1 mmol), se añadió K_2CO_3 (16.94 mg, 0.123 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con DCM (30 ml) y después se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ambos compuestos del título (17 mg, 6.1%) como sólidos incoloros. LC-MS : [M+H]+ = 562.

Ejemplo 484: 2-{2-[1-(aminometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución agitada de 2-((3-(2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona (Preparación 310, 20 mg, 0.029 mmol) en etanol (1 ml) se trató con hidrato de hidracina (5.68 µl, 0.116 mmol) y la suspensión blanca resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 a 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 0.014 mmol, 48.8% de rendimiento) como un sólido incoloro. 1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.39 - 8.33 (1H, m), 8.26 - 8.19 (1H, m), 8.14 - 8.04 (1H, m), 7.73 - 7.66 (1H, m), 7.29 - 7.04 (4H, m), 4.72 - 4.45 (4H, m), 4.25 - 4.16 (1H, m), 4.10 - 3.85 (4H, m), 3.55 (2H, td), 3.23 - 3.12 (1H, m), 3.11 - 2.77 (3H, m), 2.07 - 1.97 (2H, m), 1.73 - 1.55 (2H, m) (no se observaron NH y NH2 intercambiables, 4 señales de protones se superpusieron con los picos de MeOD y/o agua). LC-MS : [M+H]+ = 561.

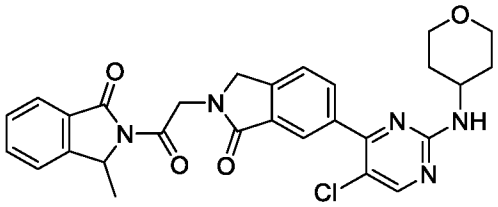
Ejemplo 485: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[7-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Se añadió TBAF 1M en THF (81 µl, 0.081 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)-2-oxoetil)-6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)isoindolin-1-ona (Preparación 305, 46 mg, 0.067 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se

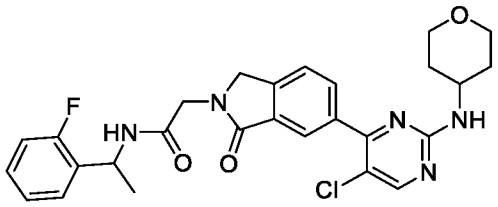
agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (30 L) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto bruto (70 mg). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10 % en EtOAc) proporcionó un cristal, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 25.9%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 5.11 (t, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (d, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 562.

Ejemplo 486: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



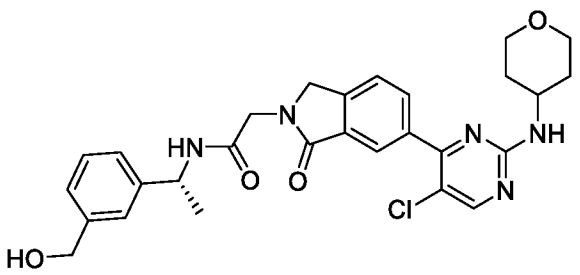
Un recipiente de microondas se cargó con N-(1-(2-bromofenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida (Preparación 311, 102 mg, 0.167 mmol), 3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-carbaldehído 1,1-dióxido (52.9 mg, 0.251 mmol), carbonato de sodio (17.70 mg, 0.167 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.125 mg, 5.01 µmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (3.20 mg, 7.52 µmol). Se tapó el recipiente y se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3X). Se añadió trietilsilano (34.7 µl, 0.217 mmol) en DMF desgasificada (0.8 ml) (esparcido con nitrógeno durante 10 minutos) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 80°C y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una goma amarilla (120 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0 -100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 17.83%) como un cristal incoloro. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 5.24 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 532.

Ejemplo 487: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-fluorofenil)etil]acetamida



Una solución de 1-(2-fluorofenil)etanamina (5.5 mg, 0.040 mmol), el ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-i}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 15 mg, 0.037 mmol) y la base de Hunig (0.020 ml, 0.112 mmol) en DMF (0.2 ml) se trató con una solución de HATU (14.5 mg, 0.038 mmol) en DMF (0.2 ml) y se agitó hasta homogeneidad. La mezcla se dejó reposar durante 1 h, después se diluyó con metanol (40 µL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 5 a 95% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1% en ambos a 28 ml/min como eluyente. El eluyente se evaporó para proporcionar un cristal incoloro (17.3 mg). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 5 a 95% de acetonitrilo en una solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM a 28 ml/min como eluyente. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (11.3 mg, 55.0%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.47 - 7.38 (1H, m), 7.34 - 7.25 (1H, m), 7.24 - 7.08 (2H, m), 5.17 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.47 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 - 1.44 (2H, m), 1.38 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 524.

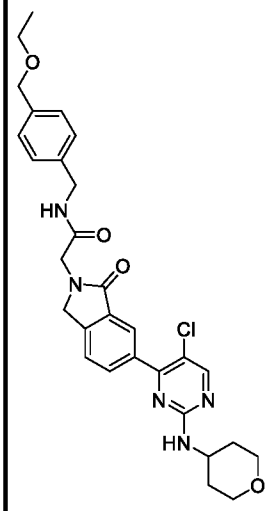
Ejemplo 488: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(hidroximetil)fenil]etil]acetamida

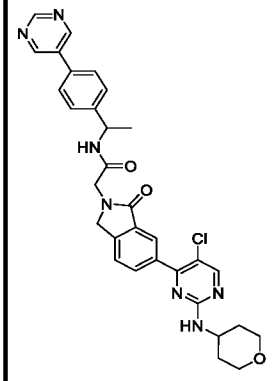


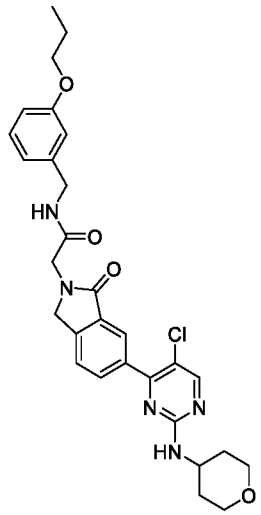
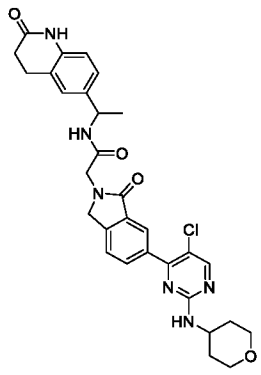
Se añadió borohidruro de sodio (0.808 mg, 0.021 mmol) a una solución enfriada en hielo de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-formilfenil)etil)acetamida (Preparación 307, 10 mg, 0.018 mmol) en 1:1 THF/MeOH (1 mL) en nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (0.808 mg, 0.021 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se paró con NH_4Cl (ac.) (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 30 mL) y después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, MeOH al 0 -5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 71.9%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.32 - 7.24 (2H, m), 7.21 - 7.15 (2H, m), 5.19 (1H, t), 4.94 (1H, dq), 4.58 (2H, s), 4.49 (2H, d), 4.24 (2H, d), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58-1.46 (2H, m), 1.37 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 536.

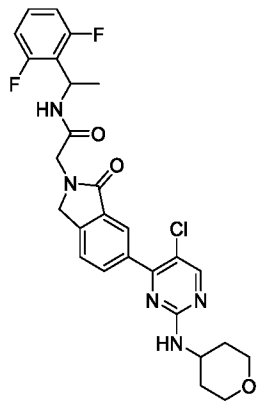
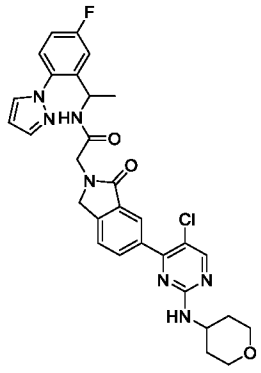
Ejemplo 489-537.

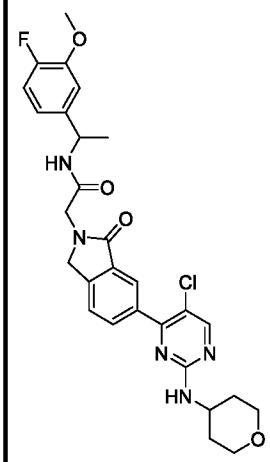
Se trataron las soluciones de amina genérica (0.039 mmol), el ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-i}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 15 mg, 0.037 mmol) y DIPEA (0.026 ml, 0.149 mmol) en DMF (0.2 ml) con soluciones de HATU (15.5 mg, 0.041 mmol) en DMF (0.2 ml) y se agitó hasta homogeneidad. Las mezclas se dejaron reposar durante la noche y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 20 a 50% (condiciones A), 35 a 65% (condiciones B) o 50 a 80% (condiciones C) de acetonitrilo en una solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM a 28 ml/min como eluyente. Las fracciones limpias se evaporaron en el genevac. Los residuos sólidos se presentan directamente, de lo contrario los residuos fueron tratados como se especifica en la siguiente tabla.

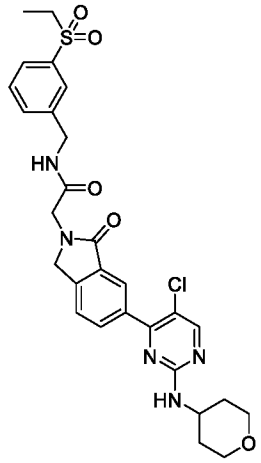
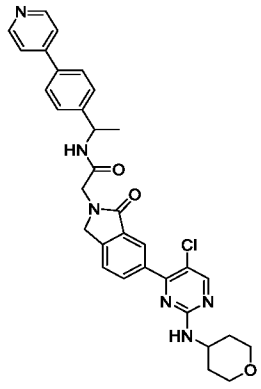
Ejemplo	Estructura	Cond. de prep.	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
489		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(etoximetil)fenil]metil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.64 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.27 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.41 –	550

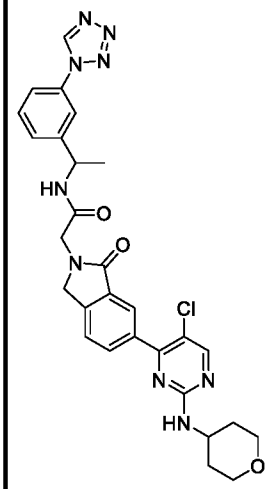
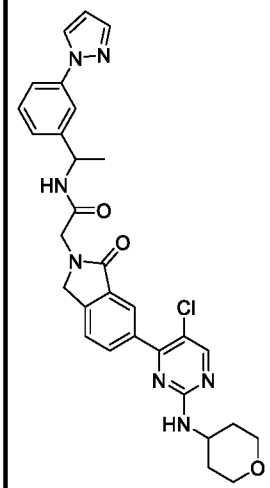
				3.34 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	
490		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.77 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	584

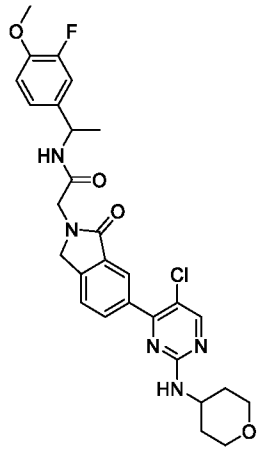
491		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(3-propoxi fenil)metil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.61 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.27(d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)	550
492		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro quinolin-6-il)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 10.03 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 – 3.81 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.43 (dd, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	575

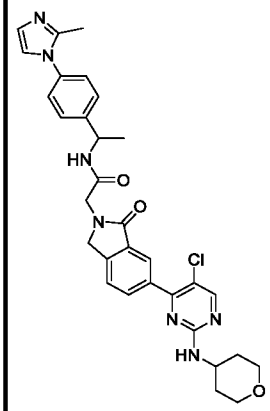
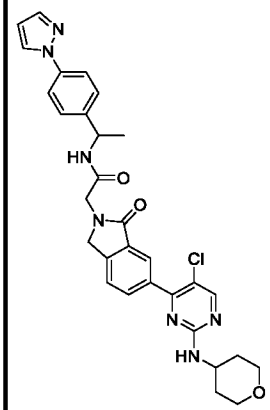
493		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[1-(2,6-di fluorofenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.73 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 5.23 (qd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 3H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)	542
494		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.88 (qd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.77 (m, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.40 (m, 2H),	590

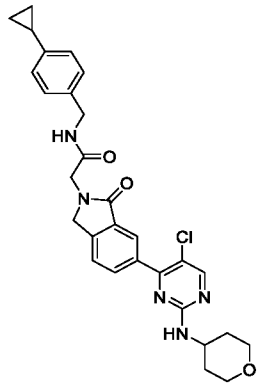
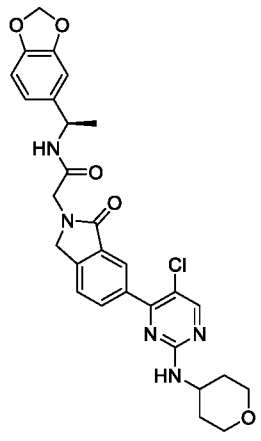
				1.25 (d, 3H)	
495		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil) etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 4.94 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)	554

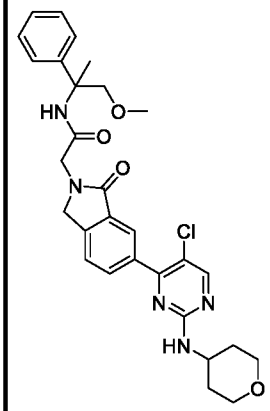
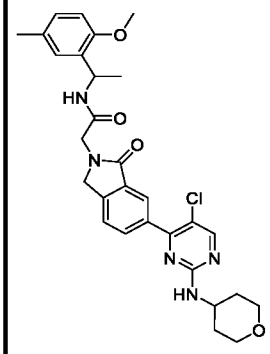
496		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(etanosulfonil)fenil]metil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.77 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.29 (q, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)	584
497		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piridin-4-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.65 – 8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	583

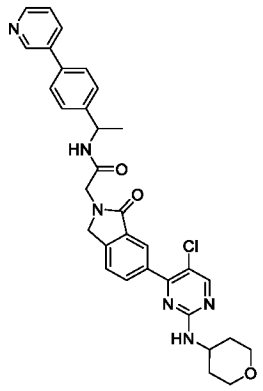
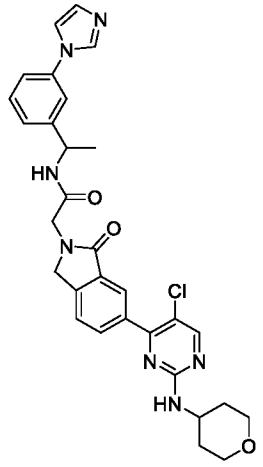
498		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 10.12 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 5.06 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.37 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)	574
499		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H),	572

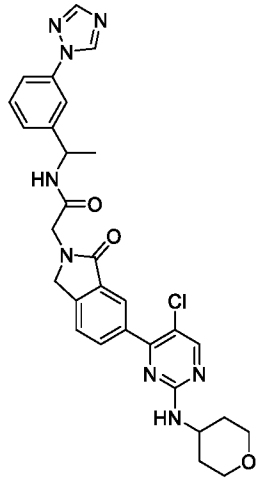
				1.43 (d, 3H)	
500		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 4.90 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	554

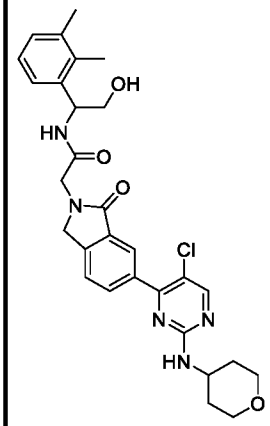
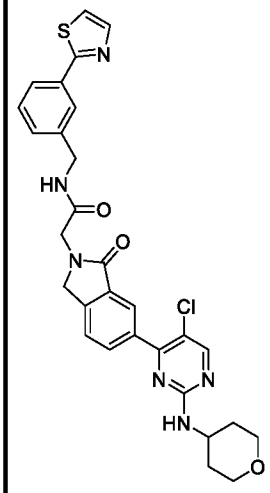
501		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	586
502		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.44 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)	572

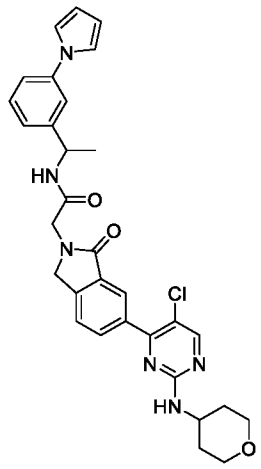
503		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(4-ciclopropilfenil)metil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.58 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.14 (d, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.68 – 0.57 (m, 2H)	532
504		B	N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)	550

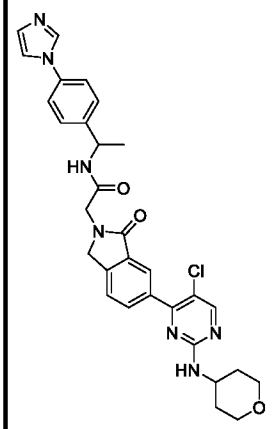
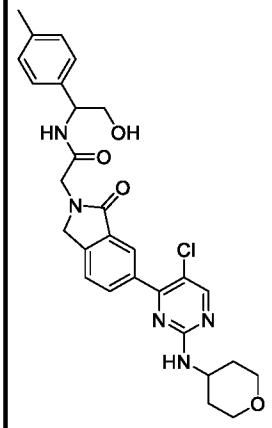
505		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-(1-metoxi-2-fenilpropan-2-il) acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 2H)	550
506		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metoxi-5-metilfenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.19 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)	550

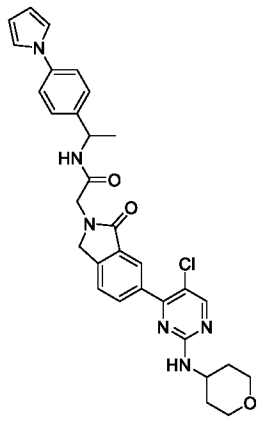
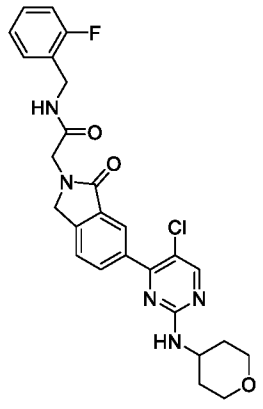
507		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piridin-3-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.89 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 5.02 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	583
508		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO) δ: 8.67 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m,	572

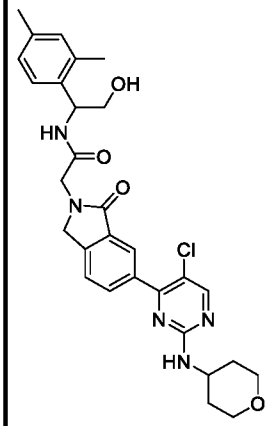
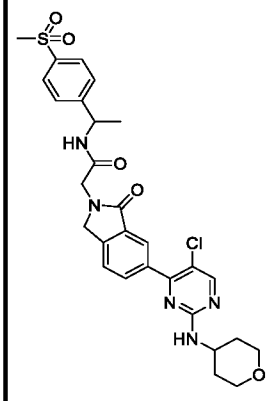
				2H), 1.43 (d, 3H)	
509		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.32 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 5.05 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (d, 3H)	573

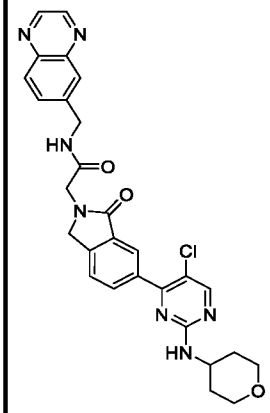
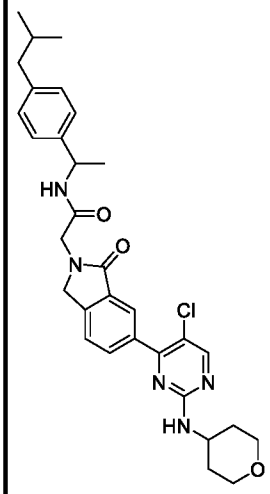
510		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-dimetilfenil)-2-hidroxietil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H)	550
511		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.75 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m,	575

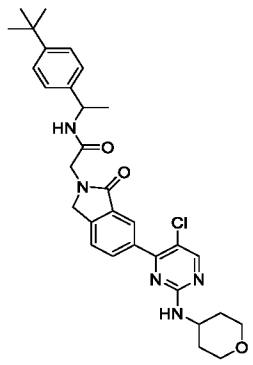
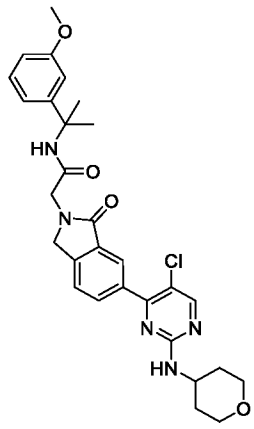
				2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	
512		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-pirrol-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.27 (dd, 2H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 – 3.74 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	571

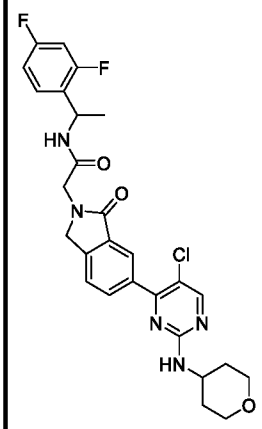
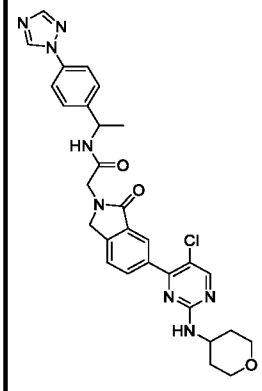
513		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).	572
514		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(4-metilfenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.89 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.38 (2H, d), 2.27 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	536

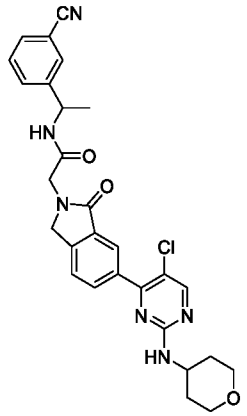
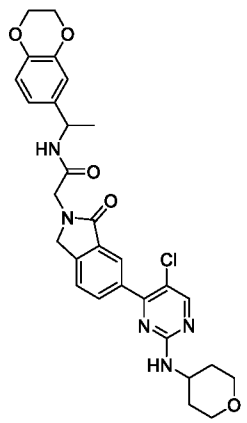
515		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.55 – 7.49 (2H, m), 7.42 – 7.36 (2H, m), 7.33 (2H, t), 6.25 (2H, t), 4.98 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, dd), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.40 (3H, d)	571
516		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2-fluorofenil)metil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.65 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.39 – 7.28 (2H, m), 7.22 – 7.13 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.34 (2H, d), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.45 (2H, m)	510

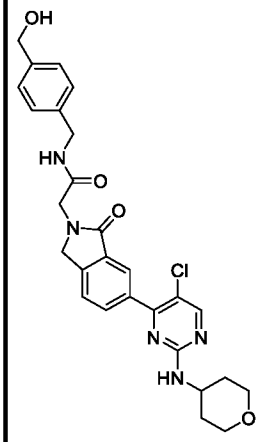
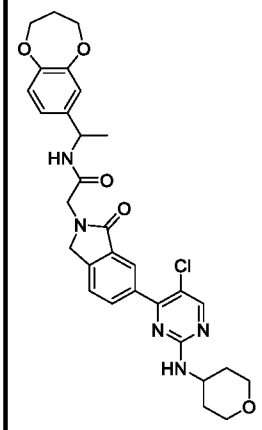
517		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxi etil]acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.94 (1H, s), 5.03 (1H, q), 4.92 (1H, t), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, q), 3.97 – 3.78 (3H, m), 3.48 (2H, t), 3.42 – 3.34 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	550
518		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-metanesulfonilfenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.92 – 7.86 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.66 – 7.55 (3H, m), 5.02 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.78 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 3.20 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.44 (2H, m), 1.40 (3H, d)	584

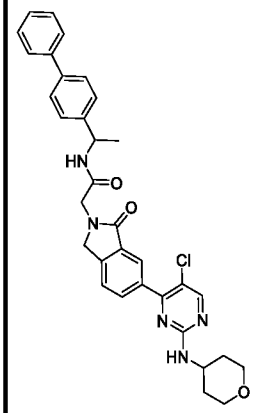
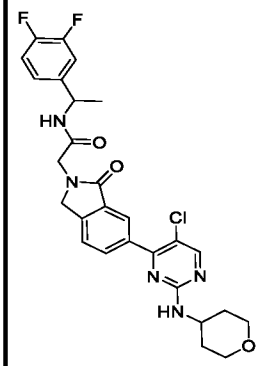
519		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(quinoxalin-6-il)metil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.96 – 8.89 (2H, m), 8.86 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.10 – 8.02 (2H, m), 8.00 – 7.94 (2H, m), 7.82 – 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.58 (2H, d), 4.33 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.41 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	544
520		C	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.94 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.29 – 4.17 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 2.41 (2H, d), 1.91 – 1.72 (3H, m), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.85 (6H, dd)	562

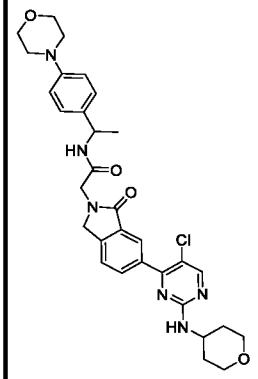
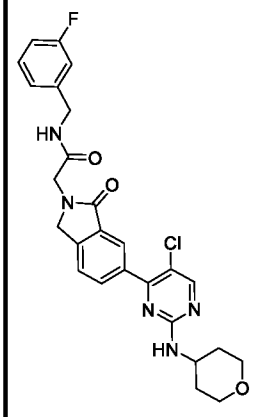
521		B	N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.92 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.26 (9H, s)	562
522		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.92 (1H, ddd), 6.87 (1H, t), 6.74 (1H, ddd), 4.56 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.42 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (8H, m)	550

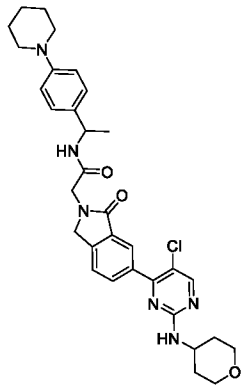
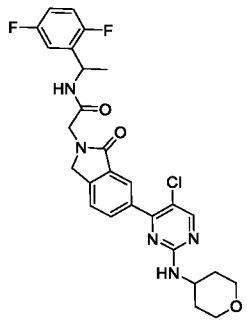
523		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-difluorofenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.49 – 7.40 (1H, m), 7.24 – 7.16 (1H, m), 7.14 – 7.05 (1H, m), 5.13 (1H, p), 4.57 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.63 – 1.44 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542
524		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]etil}acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9.26 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 – 7.78 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.54 – 7.48 (2H, m), 5.01 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.44 (2H, m), 1.41 (3H, d)	573

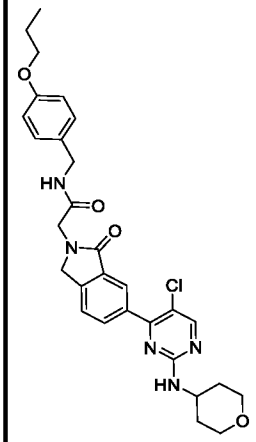
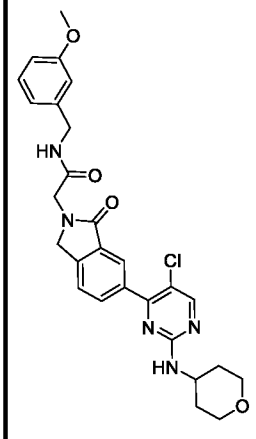
525		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-cianofenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.76 – 7.65 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, t), 4.99 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.39 (3H, d)	531
526		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.56 – 8.40 (2H, m), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.86 – 6.73 (3H, m), 4.84 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.14 (6H, m), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 – 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, d)	564

528		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(hidroximetil)fenil]metil} acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 – 7.18 (4H, m), 5.15 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.33 – 4.22 (4H, m), 3.89 (3H, dd), 3.40 – 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.42 (2H, m)	522
529		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.97 – 6.84 (3H, m), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.16 – 4.03 (4H, m), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, d), 2.16 – 2.04 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.33 (3H, d)	578

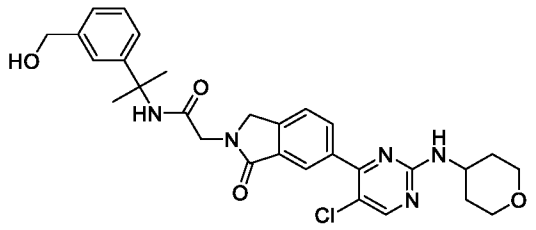
530		B	N-(1-{[1,1'-bifenil]-4-il}etil)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.69 – 7.56 (5H, m), 7.52 – 7.39 (4H, m), 7.39 – 7.31 (1H, m), 5.00 (1H, p), 4.60 (2H, s), 4.27 (2H, d), 4.00 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.42 (3H, d)	582
531		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,4-difluorofenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.44 – 7.34 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 4.95 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.02 – 3.79 (3H, m), 3.44 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.36 (3H, d)	542

532		A	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.79 – 7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 – 7.13 (2H, m), 6.96 – 6.85 (2H, m), 4.88 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.22 (2H, d), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.80 – 3.67 (4H, m), 3.48 – 3.34 (2H, m), 3.14 – 2.98 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d)	591
533		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(3-fluorofenil)metil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.06 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.41 – 7.33 (1H, m), 7.14 – 7.03 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.98 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (2H, m)	510

534		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piperidin-1-il)fenil]etil} acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.50 – 8.42 (2H, m), 8.03 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.15 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.15 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (4H, m), 3.14 – 3.01 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.65 – 1.43 (7H, m), 1.34 (3H, d)	589
535		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,5-difluorofenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.28 – 7.18 (2H, m), 7.18 – 7.07 (1H, m), 5.14 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.77 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 – 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542

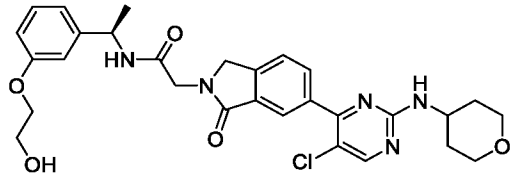
536		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-propoxifenil)metil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 – 7.14 (2H, m), 6.90 – 6.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.27 – 4.18 (4H, m), 3.99 – 3.80 (5H, m), 3.38 (2H, d), 1.84 (2H, d), 1.77 – 1.63 (2H, m), 1.60 – 1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t)	550
537		B	2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(3-metoxifenil)metil] acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.87 – 6.77 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 – 4.22 (4H, m), 3.97 – 3.81 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.44 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)	522

Ejemplo 538: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-[3-(hidroximetil)fenil]propan-2-il}acetamida



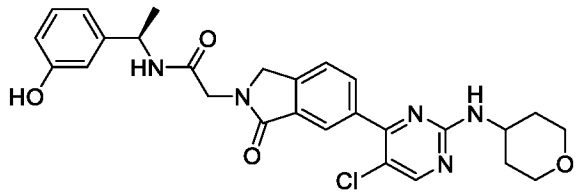
Se añadió trietilamina (208 µl, 1.489 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 150 mg, 0.372 mmol), el clorhidrato de (3-(2-aminopropan-2-il)fenil)metanol (83 mg, 0.410 mmol) y HATU (156 mg, 0.410 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (15 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (15 mL). La purificación mediante HPLC preparativa (ácida) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 29.0%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.26 - 7.18 (2H, m), 7.12 (1H, dt), 5.16 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.79 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.56 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 550.

Ejemplo 539: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]etil]acetamida



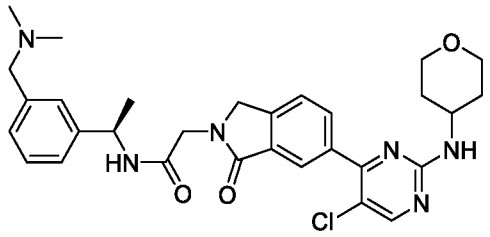
Se añadió trietilamina (277 µl, 1.986 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 200 mg, 0.496 mmol), el clorhidrato de (R)-2-(3-(1-aminoetil)fenoxi)etanol (99 mg, 0.455 mmol) y HATU (208 mg, 0.546 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (15 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (15 mL). La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-5% en iso-hexano) proporcionó el compuesto del título (98 mg, 33.5%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.22 (1H, dd), 6.91 - 6.86 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.97 - 4.89 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, d), 3.97 (2H, t), 3.94 - 3.81 (3H, m), 3.71 (2H, q), 3.38 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 566.

Ejemplo 540: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-hidroxifenil)etil]acetamida



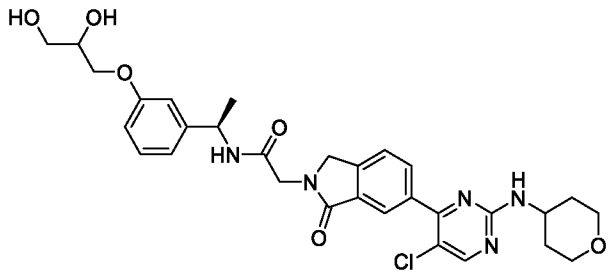
Se añadió trietilamina (277 µl, 1.986 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 200 mg, 0.496 mmol), (R)-3-(1-aminoetil)fenol (79 mg, 0. 546 mmol) y HATU (208 mg, 0.546 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (15 mL), y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (15 ml), se secó, para proporcionar el compuesto del título (211 mg, 80%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.10 (1H, dd), 6.76 - 6.70 (2H, m), 6.62 (1H, ddd), 4.90 - 4.81 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, d), 3.99 - 3.78 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 522.

Ejemplo 541: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}etil]acetamida



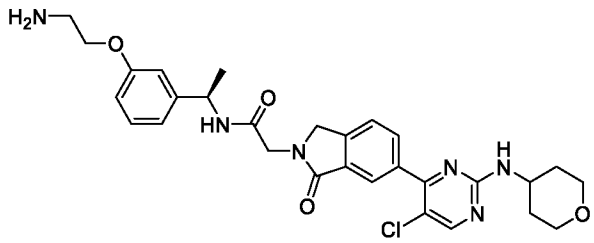
Un tubo de microondas se cargó con (R)-N-(1-(3-bromofenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida (Preparación 306, 50 mg, 0.081 mmol), ((dimetilamino)metil)trifluoroborato de potasio (20.10 mg, 0.122 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.912 mg, 4.06 µmol), XPhos y Cs_2CO_3 (79 mg, 0.244 mmol). El tubo se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Se añadió 1,4-dioxano (0.8 mL, 9.35 mmol) y agua (0.2 mL, 11.10 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (MgSO4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, (Amoníaco 0.7 M/MeOH) al 0 -10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 33.2%) como un sólido amarillo. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.31 - 7.24 (2H, m), 7.24 - 7.19 (1H, m), 7.17 - 7.13 (1H, m), 5.02 - 4.91 (1H, m), 4.64 - 4.53 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.04 - 3.81 (3H, m), 3.41 - 3.36 (3H, m), 2.14 (6H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.58 - 1.47 (3H, m), 1.38 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 563.

Ejemplo 542: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]etil]acetamida



Se añadió una solución de dihidrato de osmato de potasio (0.656 mg, 1.779 µmol) en agua (50 µL) a una solución de (R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida (Preparación 308, 50 mg, 0.089 mmol) y NMO (15.63 mg, 0.133 mmol) en tBuOH/H_2O (2:1, 1mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (3 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (31 mg, 0.051 mmol, 57.9%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.79 (1H, dd), 4.98 - 4.87 (2H, m), 4.68 (1H, td), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, m), 3.99 (1H, ddd), 3.94 - 3.82 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.40 - 3.36 (2H, m), 2.54 (2H, s), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 596.

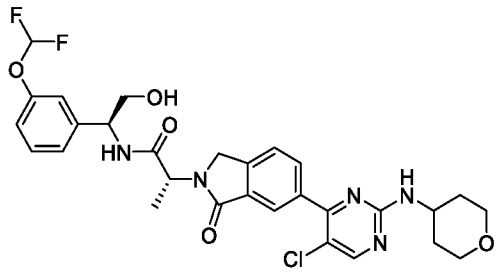
Ejemplo 543: N-[(1R)-1-[3-(2-aminoetoxi)fenil]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



Se añadió hidrato de hidracina (60% en agua, 106 µl, 1.295 mmol) a una solución agitada de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(1-(3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)fenil)etil) acetamida (Preparación 309, 90 mg, 0.129 mmol) en THF (2.5 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante filtró con un separador de fase hidrofóbica, se lavó con EtOAc (1 mL) y el filtrado se concentró al vacío. La trituración

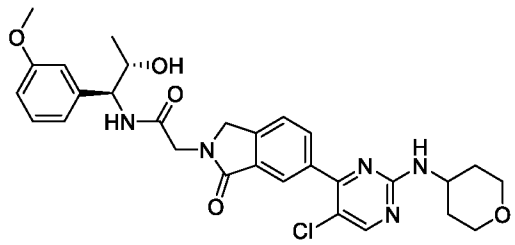
con Et_2O (3 mL) proporcionó el compuesto del título (31 mg, 41.1%) como un polvo tostado pálido. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.92 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, d), 4.92 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.43 - 3.35 (3H, m), 2.87 (2H, t), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d). (2 señales de protones se superpusieron con el pico de agua) LCMS: [M+H]+ = 565.

Ejemplo 544: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]propanamida



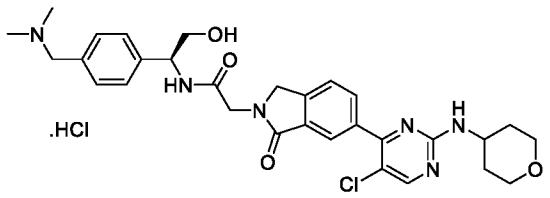
Se añadió DIPEA (111 µl, 0.637 mmol) y HATU (121 mg, 0.318 mmol) a una solución agitada del ácido (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico (Preparación 99), 90 mg, 0.216 mmol), y el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-(difluorometoxi)fenil)etanol (51.7 mg, 0.216 mmol) en acetonitrilo (8.86 mg, 0.216 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, después se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 100 %). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para proporcionar un sólido incoloro (75mg). El sólido se disolvió en metanol (2 ml) y la solución se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con metanol y el producto se eluyó con amoníaco al 1% en metanol. La concentración de la solución resultante proporcionó un cristal que después de agitar durante la noche en éter (4 ml) proporcionó el compuesto del título (50 mg, 38.5%), que se recogió por filtración. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.46 - 6.96 (5H, m), 5.06 - 4.9 (2H, m), 4.85 (1H, q), 4.76 (1H, d), 4.61 (1H, d), 3.99 - 3.8 (3H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 3.44 - 3.28 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.6 - 1.46 (2H, m), 1.45 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 602.

Ejemplo 545: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]acetamida



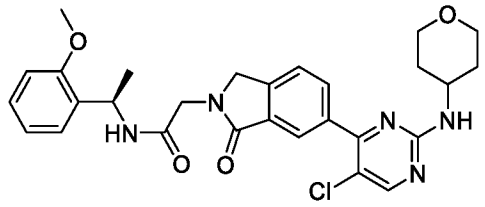
Se añadió trietilamina (0.111 mL, 0.794 mmol) a una suspensión del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 1, 80 mg, 0.199 mmol) y el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-(3-metoxifenil)propan-2-ol (47.6 mg, 0.218 mmol) en DCM (1 mL, 15.54 mmol). Después de 15 minutos, se añadió HATU (83 mg, 0.218 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (20 mL), salmuera (2x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g , MeOH al 0-10 %/DCM). El producto se disolvió en MeOH y se cargó en una columna empaquetada con SCX (2 g). La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un cristal incoloro (50 mg). El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 43.6%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.52 - 8.41 (2H, m), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.94 - 6.88 (2H, m), 6.83 - 6.78 (1H, m), 4.81 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.40 - 3.36 (2H, m), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 566.

Ejemplo 546: clorhidrato de 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-hidroxietil]acetamida



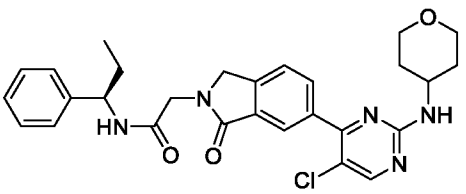
Una mezcla de (S)-N-(1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acetamida (Preparación 313, 130 mg, 0.216 mmol), ((dimetilamino)metil)trifluoroborato de potasio (54 mg, 0.327 mmol), Xfos Pd G3 (11 mg, 0.023 mmol), carbonato de cesio (211 mg, 0.649 mmol) y acetato de paladio (II) (3 mg, 0.013 mmol) se selló en un recipiente de microondas, se vació y se purgó con nitrógeno (3X), se trató con 1,4-dioxano (0.8 mL) y agua (0.2 mL) y se agitó a 100°C (baño) durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar una goma (55 mg). Las fases acuosas se combinaron y extrajeron con 2-metil-THF (3x 10 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se combinaron con los extractos de acetato de etilo y se evaporaron para proporcionar un sólido blanco (115 mg). El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 15 a 35% de acetonitrilo en una solución de bicarbonato de amonio acuoso de 10 mM a 28 ml/min como eluyente. Las fracciones limpias se agruparon y se concentraron para eliminar la mayor parte de acetonitrilo. El residuo se secó mediante liofilización, después se absorbió en una mezcla de metanol (1 ml) y ácido acético (0.1 ml) y se cargó en una columna empaquetada con SCX. La solución se dejó remojar durante 1 h y después se lavó con metanol (6 ml). La resina se eluyó con una solución de amoníaco metanólico 3M (6 ml) y los eluyentes se evaporaron para proporcionar un cristal. El cristal se trituró con éter (3 ml) para proporcionar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con éter (1 ml) y se secó para proporcionar un polvo en crema (27mg). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 5 a 20% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1% en ambos a 28 ml/min como eluyente. Las fracciones limpias se agruparon y se evaporaron. El residuo se absorbió en metanol (5 ml), se trató con una gota de ácido clorhídrico concentrado y se evaporó (3X) y el residuo se absorbió en agua (5 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 13.84%) como un sólido amarillo. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.41 (2H, d), 4.97 - 4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.37 - 4.26 (2H, m), 4.23 (2H, d), 3.97 - 3.86 (3H, m), 3.59 (2H, d), 3.36 (2H, t), 2.67 (6H, d), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 579.

Ejemplo 547: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metoxifenil)etil]acetamida



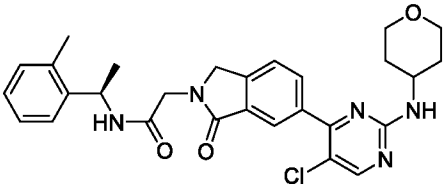
Se añadió T3P (50% en peso en EtOAc) (0.177 mL, 0.298 mmol) a una solución del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol), (R)-1-(2-metoxifenil)etanamina (33.0 mg, 0.218 mmol) y trietilamina (0.083 mL, 0.596 mmol) en DMF (2 mL, 25.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con HCl 1 M (3 mL) y agua (10 mL). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua (10 mL). El sólido se disolvió en DCM (3 mL) y se lavó con salmuera (5 mL) y se pasó a través de un cartucho de separación de fases, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, ddd), 7.00 - 6.91 (2H, m), 5.24 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.44 - 3.35 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.30 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ =536.

Ejemplo 548: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-fenilpropil]acetamida



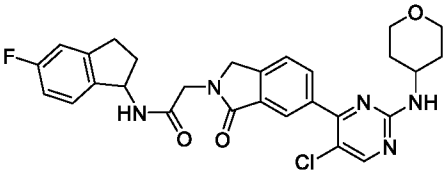
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 547. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.37 - 7.29 (4H, m), 7.27 - 7.20 (1H, m), 4.73 (1H, q?), 4.59 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.72 (2H, qd), 1.53 (2H, qd), 0.86 (3H, t). LC-MS : [M+H]+ =520.

Ejemplo 549: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilfenil)etil]acetamida



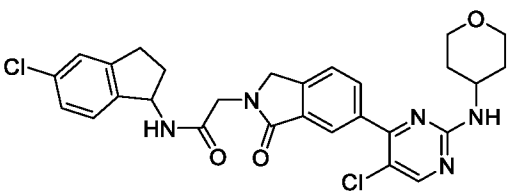
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 547. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.81 - 7.67 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.23 - 7.16 (1H, m), 7.14 - 7.11 (2H, m), 5.10 (1H, dq), 4.59 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.94 - 1.75 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 520.

Ejemplo 550: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida



Se añadió el clorhidrato de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (43.1 mg, 0.218 mmol) a una solución enfriada en hielo y agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol), T3P (50% en peso en EtOAc) (176 µl, 0.298 mmol) y trietilamina (111 µl, 0.794 mmol) en DMF (3.0 mL) bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M (10 mL) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (10 mL), NaHCOs (10 mL) y agua (10 mL). El sólido recogido se volvió a disolver en DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 71.6%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.83 - 7.70 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.08 (1H, dd), 7.05 - 6.97 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.01 - 3.78 (3H, m), 3.43 - 3.32 (2H, m), 2.94 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.41 (1H, dtd), 1.95 - 1.77 (3H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536.

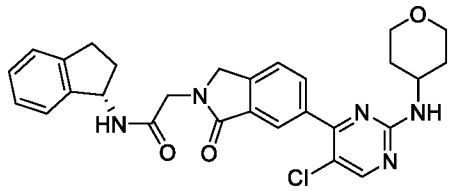
Ejemplo 551: N-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 547. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d),

8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.28 - 7.20 (2H, m), 5.29 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.89 (3H, dd), 3.44 - 3.32 (2H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.40 (1H, dtd), 1.86 (3H,m), 1.52 (2H,m). LC-MS : [M+H]+ = 552.

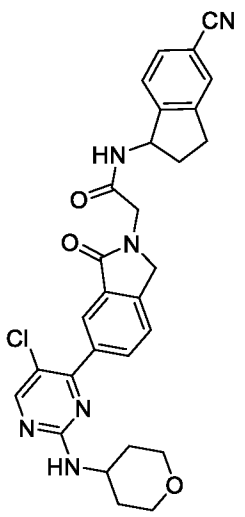
Ejemplo 552: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

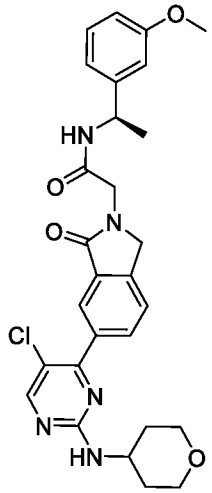
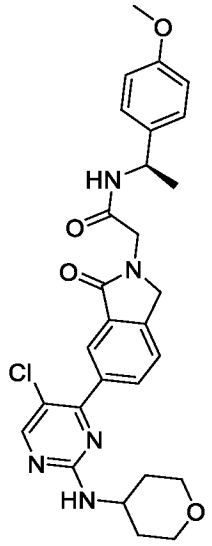


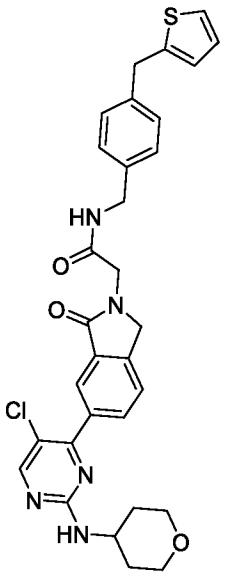
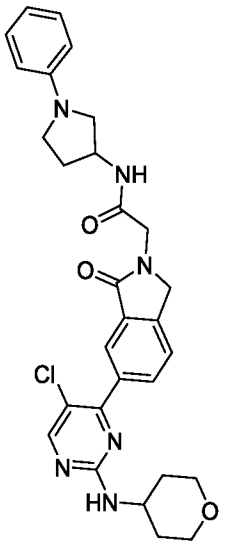
Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trioxido (50% en peso en EtOAc) (150 µL, 0.252 mmol) a una mezcla agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 70 mg, 0.170 mmol), (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (24.95 mg, 0.187 mmol) y trietilamina (71.2 µL, 0.511 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (10 mL) y el precipitado resultante se filtró, se secó para proporcionar el compuesto del título (S)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida (75 mg, 0.140 mmol, 82% de rendimiento) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.28 - 7.16 (4H, m), 5.33 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.97 - 3.81 (3H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.44 - 2.33 (1H, m), 1.84 (3H, qd), 1.60 - 1.41 (3H, m), 1.15 - 1.08 (0.5H, m), 0.93 - 0.91 (0.5H, m). LC-MS : [M+H]+ = 518.

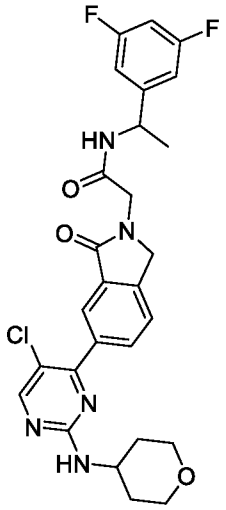
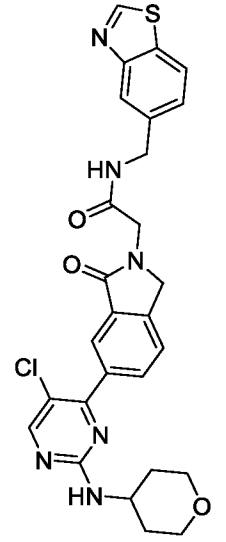
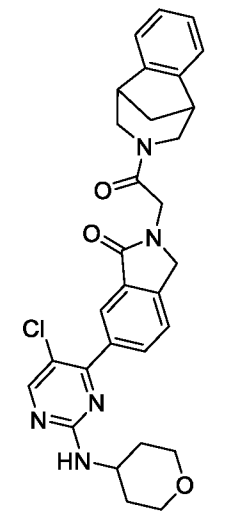
Ejemplo 553-562.

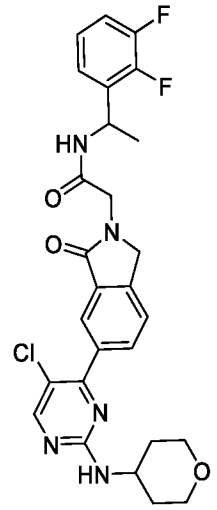
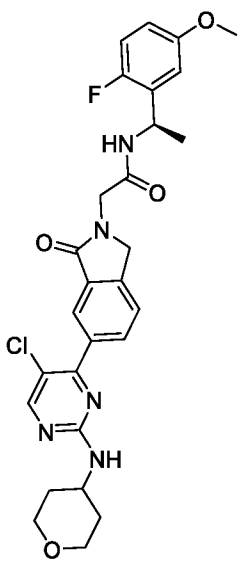
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 552, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$
553		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 - 7.64 (3H, m), 7.61 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 5.38 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, ddd), 2.86 (1H, dt), 2.47 - 2.38 (1H, m), 1.92 - 1.79 (3H, m), 1.52 (2H, qd).	543

554		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.94 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34-344 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	536
555		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.92 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (d, 3H).	536

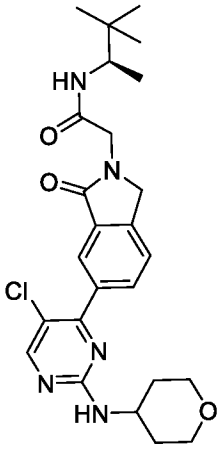
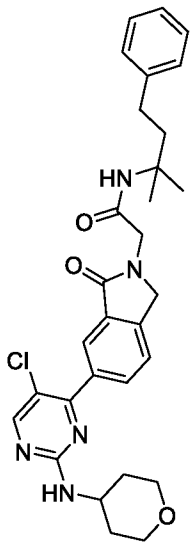
556		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-({4-[(tiofen-2-il)metil]fenil}metil)acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.62 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.94 (dd, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 2H).	588
557		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilpirrolidin-3-il)acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).	547

558		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.97 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m 2H), 1.38 (d, 3H).	542
559		N-[(1,3-benzotiazol-5-il)metil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H).	549
560		2-(2-{10-azatriciclo [6.3.1.02,7]dodeca-2,4,6-trien-10-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.27 -	544

			2.16 (m, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H)	
561		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-difluorofenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.77 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 - 7.16 (m, 3H), 5.18 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).	542
562		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	554

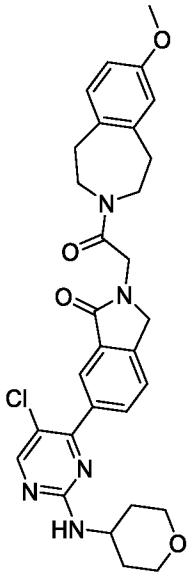
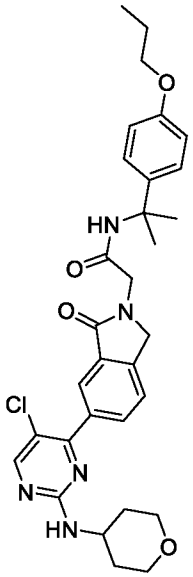
Ejemplo 563-564.

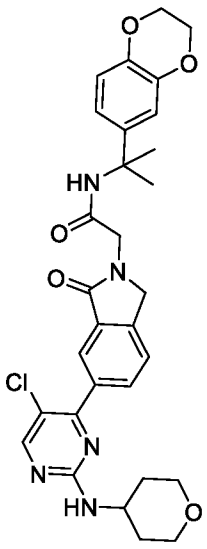
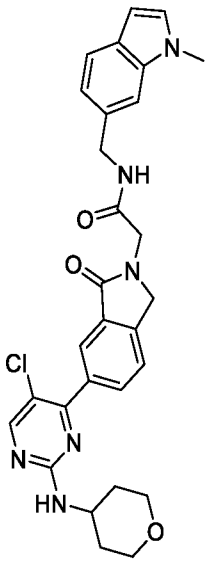
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 547, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente. Los productos se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (ácida) en estos casos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
563		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il] acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.85 (s, 9H).	486
564		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-4-fenilbutan-2-il)acetamida	1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 8.36 - 8.32 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.25 (2H, dt), 7.20 - 7.13 (3H, m), 6.04 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.14 - 3.97 (3H, m), 3.61 - 3.52 (2H, m), 2.60 - 2.53 (2H, m), 2.12 - 2.00 (4H, m), 1.39 (6H, s). (2 protones se superpusieron con el pico de agua)	548

Ejemplo 565-568.

Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 547, a partir de ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente. Los productos se purificaron adicionalmente mediante cromatografía (SiO_2, gradientes de MeOH en DCM) en estos casos.

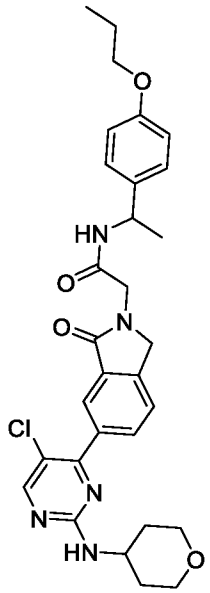
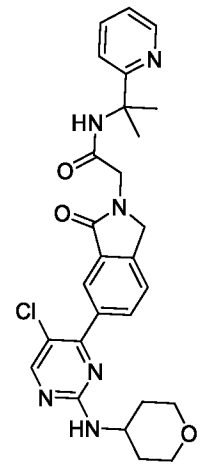
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
565		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro -1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (ddd, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.85-3.98 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	562
566		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol -2-il)-N-[2-(4-propoxifenil) propan-2-il]acetamida	1H RMN (DMSO) δ: 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 5H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).	578

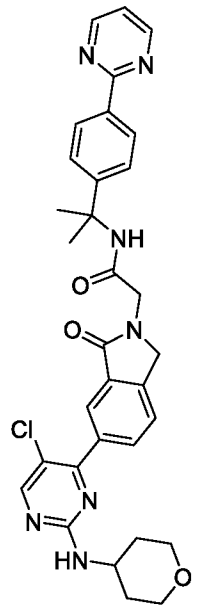
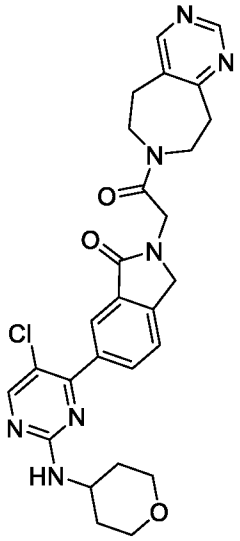
567		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propan-2-il]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 6H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 2H).	578
568		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.64 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.63 – 1.43 (m, 2H).	545

Ejemplo 569-572.

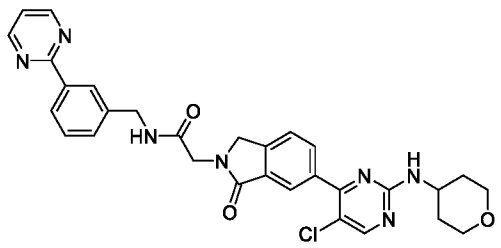
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 194, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente. Los productos se purificaron adicionalmente mediante cromatografía (SiO_2, gradientes de MeOH en DCM) en estos casos.

Ejemplo	**Estructura**	**Nombre**	**^{1}H RMN (400 MHz)**	**MS: $[M+H]^+$**

569		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-propoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (qt, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).	564
570		(2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)propan-2-il]acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 – 8.39 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.02 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.57 – 1.46 (m, 2H).	521

571		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-[4-(pirimidin-2-il)fenil]propan-2-il}acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.88 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.35 - 8.25 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.75 - 7.68 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.00 - 3.77 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.90 - 1.77 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.58 - 1.43 (2H, m).	598
572		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H,9H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.93 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 4.64 – 4.52 (m, 4H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H).	534

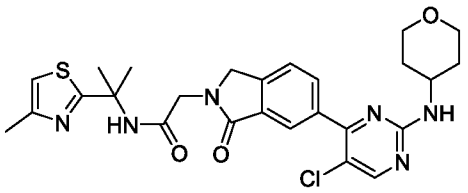
Ejemplo 573: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(pirimidin-2-il)fenil]metil}acetamida



Una mezcla agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.195 mmol), (3-(pirimidin-2-il)fenil)metanamina (32.6 mg, 0.176 mmol) y trieti-

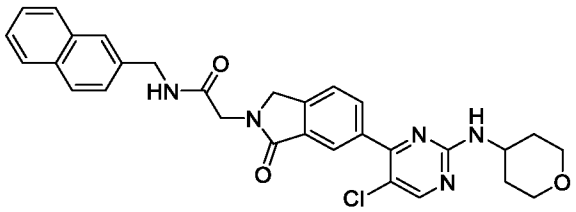
lamina (73.6 µL, 0.528 mmol) en DMF (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió T3P (50% en peso en EtOAc) (175 µL, 0.294 mmol), el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (5 mL) y el precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua (5 mL). La trituración con MeOH y Et_2O proporcionó el compuesto del título (79 mg, 77%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.76 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.28 (1H, dt), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.53 - 7.42 (3H, m), 4.63 (2H, s), 4.41 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.88 - 3.84 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 570.

Ejemplo 574: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]acetamida



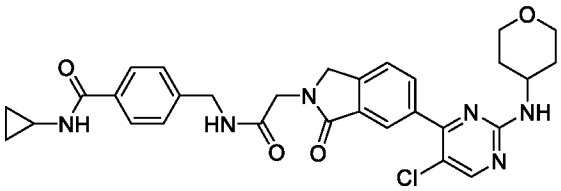
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 573. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.08 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.38 (2H, m), 2.29 (3H, d), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.58 - 1.44 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 541.

Ejemplo 575: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(naftalen-2-il)metil]acetamida



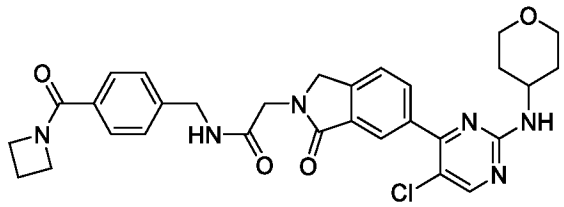
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 573. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.88 (3H, td), 7.79 - 7.73 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.54 - 7.46 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.30 (2H, s), 3.89 - 3.87 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.86 - 1.82 (2H, m), 1.57 - 1.47 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 542.

Ejemplo 576: 4-{[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]metil}-N-ciclopropilbenzamida



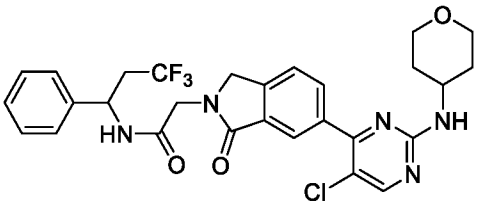
Se añadió T3P (50% en EtOAc) (0.177 ml, 0.298 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.08 g, 0.199 mmol), el clorhidrato de 4-(aminometil)-N-ciclopropilbenzamida (0.045 g, 0.199 mmol) y trietilamina (0.111 ml, 0.794 mmol)) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 3h. Se añadió más clorhidrato de 4-(aminometil)-N-ciclopropilbenzamida (0.019 g, 0.099 mmol), trietilamina (0.028 ml, 0.199 mmol) y T3P (50% en EtOAc) (0.059 ml, 0.099 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a succión. El sólido resultante se disolvió en DCM:MeOH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y el precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc y Et_2O. El producto se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0.072 g, 61.8%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.70 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.63 (s (br), 1H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 0.72 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 575.

Ejemplo 577: N-{[4-(azetidin-1-carbonil)fenil]metil}-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida



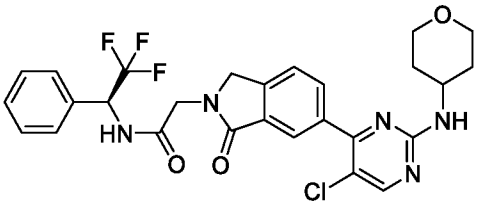
Se añadió T3P (50% en EtOAc) (0.177 ml, 0.298 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.08 g, 0.199 mmol), (4-(aminometil)fenil)(azetidin-1-il)metanona (0.038 g, 0.199 mmol) y trietilamina (0.111 ml, 0.794 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 4.5 h. (4-(aminometil)fenil)(azetidin-1-il)metanona (0.038 g, 0.199 mmol), trietilamina (0.083 ml, 0.596 mmol) y T3P (50% en EtOAc) (0.118 ml, 0.199 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua seguido de DCM y las fases se separaron mediante un cartucho de separación de fases. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se adsorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 - 5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.015 g, 12.87%) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.71 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.25 (quint, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ = 575.

Ejemplo 578: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-1-fenilpropil)acetamida



Una mezcla agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 75 mg, 0.182 mmol), 3,3,3-trifluoro-1-fenilpropan-1-amina (34.5 mg, 0.182 mmol) y trietilamina (76 µL, 0.547 mmol) en DMF (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió T3P (50% en EtOAc, 163 µl, 0.274 mmol), el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10 % en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (48 mg, 44.9%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m (br), 2H), 1.52 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 574.

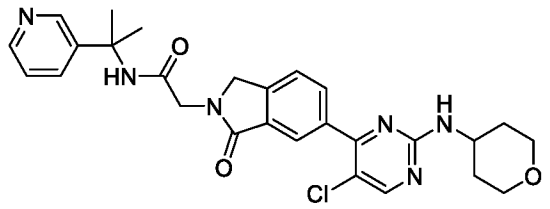
Ejemplo 579: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]acetamida



Una mezcla agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 75 mg, 0.182 mmol), (S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (26.1 mg, 0.182 mmol) y trietilamina (76 µL, 0.547 mmol) en DMF (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió T3P (163 µl, 0.274 mmol), el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la

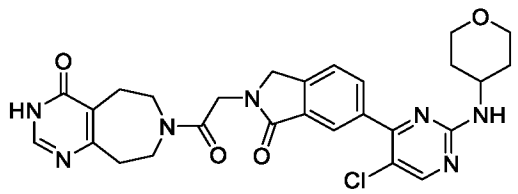
noche. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se trituró con dietil éter/isohexano (1:1), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 67.8%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 5.81 (p, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.85 - 1.82 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ = 560.

Ejemplo 580: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(piridin-3-il)propan-2-il]acetamida



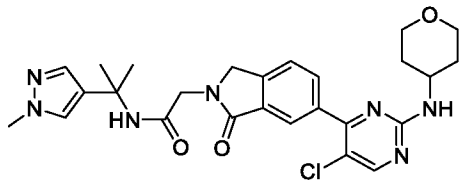
Se añadió trietilamina (0.090 mL, 0.646 mmol) seguido de T3P (50% en peso en EtOAc) (0.200 mL, 0.336 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.085 g, 0.209 mmol) y 2-(piridin-3-il)propan-2-amina (0.043 g, 0.316 mmol) en DMF (2.5 mL, 32.3 mmol). La solución resultante amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, después se diluyó con agua (5 mL). La mezcla se dividió entre NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (20 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), NaHCOs acuoso saturado (10 mL) y salmuera (3 x 10 mL), después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida para proporcionar un sólido blanco (63 mg). El sólido se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (5 x 20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró a presión reducida y después se secó en un desecador a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0.053 g, 46.8%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (dq, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31 (ddd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 1.84 (d (br), 2H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 521.

Ejemplo 581: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



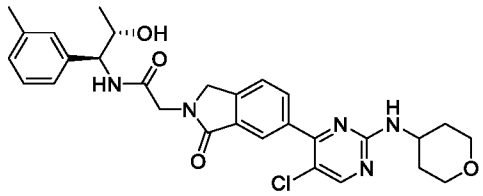
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 580. El producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10 % en DCM) en este caso. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 12.42 (s (br), 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.77 - 3.56 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.02 - 2.72 (m, 4H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 550.

Ejemplo 582: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 580. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, MeOH al 0 - 5% en DCM) en este caso. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ =524.

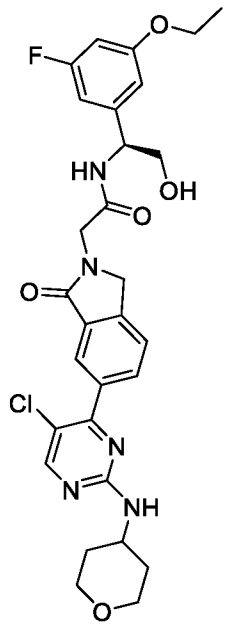
Ejemplo 583: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)propil]acetamida

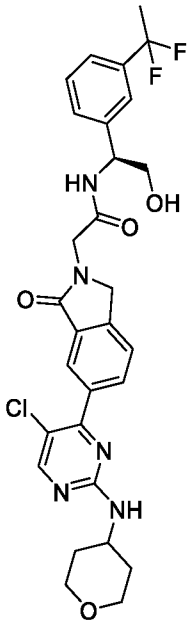
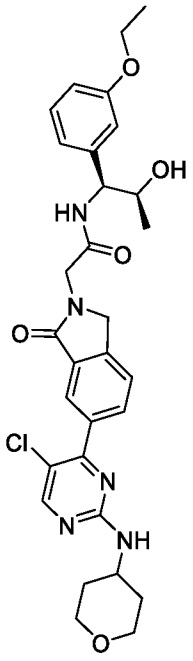


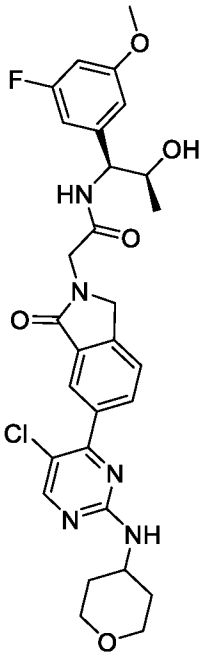
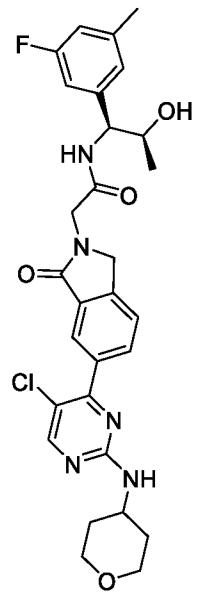
Se añadió TBTU (96 mg, 0.298 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol), el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-(m-tolil)propan-2-ol (44.1 mg, 0.218 mmol) y trietilamina (111 µl, 0.794 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL), HCl 1 M (ac.) (30 mL) y salmuera (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un semisólido blanco (150 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0 -10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 86%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 550.

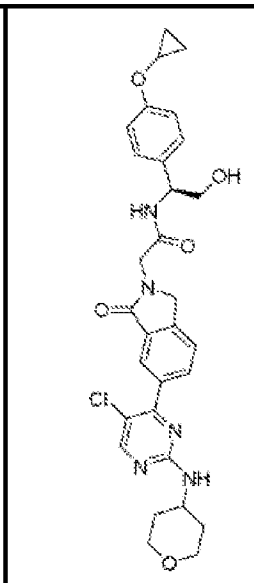
Ejemplo 584-589.

Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 583, a partir del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1) y la amina correspondiente.

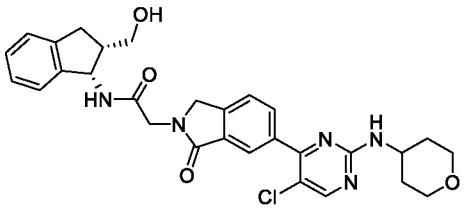
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
584		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluoro fenil)-2-hidroxietil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 4.96 (t, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).	584

585		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-difluoro etil)fenil]-2-hidroxietil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.97 (t, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).	586
586		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxipropil]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.37 (2H, m), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 6.94 - 6.84 (2H, m), 6.77 (1H, ddd), 4.80 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00 (2H, q), 3.96 - 3.78 (4H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.92 - 1.76 (2H, m), 1.61 - 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.98 (3H, d).	580

587		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxipropil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.36 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (dt, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, 3H).	584
588		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxipropil] acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.38 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.05 - 6.94 (2H, m), 6.93 - 6.85 (1H, m), 4.86 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.04 - 3.80 (4H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m), 1.02 (3H, d).	568

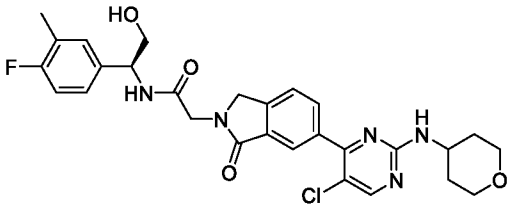
589		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-ciclopropoxifenil)-2-hidroxietil] acetamida	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.31 - 7.14 (2H, m), 7.06 - 6.91 (2H, m), 4.88 (1H, s), 4.82 (1H, ddd), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.97 - 3.82 (3H, m), 3.83 - 3.75 (1H, m), 3.54 (2H, d), 3.46 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.43 (2H, m), 0.83 - 0.72 (2H, m), 0.67 - 0.58 (2H, m).	578

Ejemplo 590: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida (estereoquímica relativa cis)



Se añadió TBTU (0.067 g, 0.209 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.08 g, 0.199 mmol), (trans-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol (0.034 g, 0.209 mmol), y DIPEA (0.036 ml, 0.209 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl ac. 1 N y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCOs acuoso saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-6 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.07 g, 62.4%) como un sólido blanco, después de la trituración y la evaporación de Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 5.38 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (ddd, 1H), 2.88 (ddd, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 548.

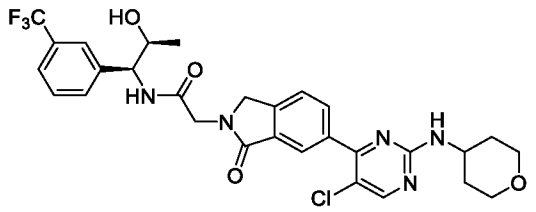
Ejemplo 591: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554.

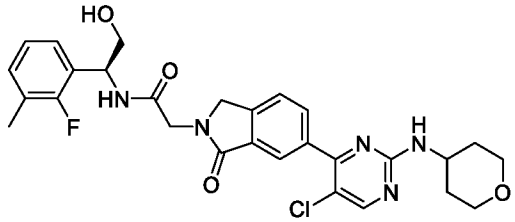
Ejemplo 592: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-

hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil]acetamida



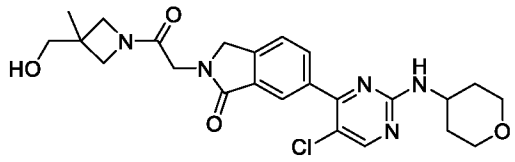
Una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 70 mg, 0.170 mmol), el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol (48 mg, 0.188 mmol), y trietilamina (95 µl, 0.681 mmol) en DMF (1 ml) se trató con TBTU (66 mg, 0.206 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con $KHSO_4$ ac. 1 M (10 ml) seguido de NaHCOs acuoso saturado (10 ml), salmuera (2 x 10 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOH al 0-6 % en EtOAc), para proporcionar un semisólido cristalino. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 20 a 50% de acetonitrilo en una solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM a 28 ml/min como eluyente. Las fracciones limpias se agruparon y se concentraron para eliminar la mayor parte de acetonitrilo. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 39.5%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.62 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.04 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 604.

Ejemplo 593: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida



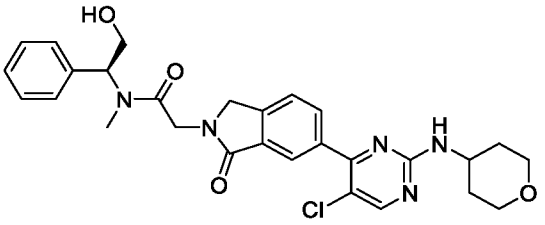
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (s (br), 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 5.23 (td, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554.

Ejemplo 594: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[3-(hidroximetil)-3-metilazetidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



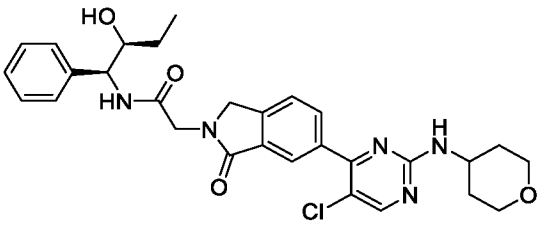
Se añadió DIPEA (0.073 ml, 0.417 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 0.08 g, 0.199 mmol), el clorhidrato de (3-metilazetidin-3-il)metanol (0.029 g, 0.209 mmol), y TBTU (0.032 g, 0.099 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió TBTU (0.067 g, 0.209 mmol), DIPEA (0.017 ml, 0.099 mmol) y el clorhidrato de (3-metilazetidin-3-il)metanol (0.014 g, 0.099 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.75 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (vol?) y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió HCl ac. 1 N y el producto se extrajo con EtOAc. La fase acuosa ácida se neutralizó mediante la adición de NaOH ac. 2 N y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se adsorbieron en sílice y se purificaron mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-100 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.034 g, 34.5%) como un sólido blanco después de la trituración y la evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.00 (s (br), 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H). LCMS: [M+H]+ = 486.

Ejemplo 595: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-N-metilacetamida



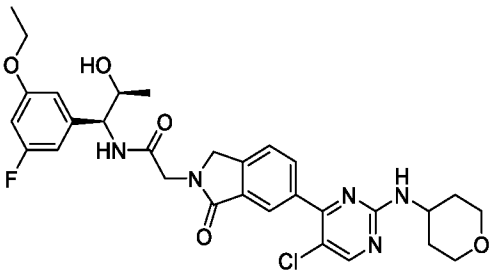
Se añadió TBTU (67.0 mg, 0.209 mmol) a una mezcla del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 80 mg, 0.199 mmol), el clorhidrato de (S)-2-(metilamino)-2-feniletanol (41.0 mg, 0.218 mmol), y DIPEA (72.8 µl, 0.417 mmol) en DMF (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de $KHSO_4$ (1 M, 10 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con NaHCOs ac. saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0-100% en iso-hexanos) seguida de HPLC preparativa (ácida) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 18.6%) como un polvo incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 5.61 (t, 0.6H), 5.24 (s (br), 0.4H), 5.12 (t, 0.4H), 4.97 (s (br), 0.6H), 4.69 - 4.52 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 5H), 3.41 (m, 2H), 2.89 (s, 1.8H), 2.65 (s, 1.2H), 1.85 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 536.

Ejemplo 596: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 583. En este caso, el producto se purificó adicionalmente con HPLC preparativa (Waters, Básico (bicarbonato de amonio al 0.1%), Básico, columna Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 35-65% en agua). Las fracciones se combinaron y las orgánicas se eliminaron al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 44.5%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.55 - 8.49 (2H, m), 8.10 - 8.05 (1H, m), 8.03 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.68 (1H, br. s), 7.43 - 7.34 (4H, m), 7.32 - 7.25 (1H, m), 4.88 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.35 (1H, d), 4.04 - 3.87 (3H, m), 3.70 - 3.57 (1H, m), 3.47 - 3.41 (2H, m), 1.97 - 1.76 (2H, m), 1.65 - 1.52 (2H, m), 1.47 - 1.28 (2H, m), 0.93 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 550.

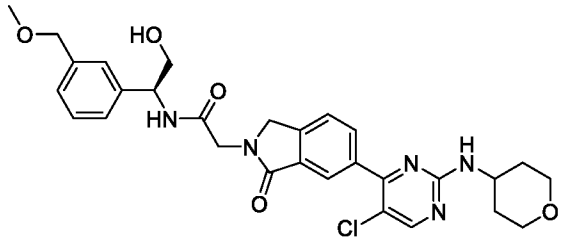
Ejemplo 597: 2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((1S,2S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxipropil)acetamida



Una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Ejemplo 1, 70 mg, 0.170 mmol), el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)propan-2-ol (47 mg, 0.188 mmol), y trietilamina (95 µl, 0.681 mmol) en DMF (1 ml) se trató con TBTU (66 mg, 0.206 mmol) y se agitó a temperatura durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó sucesiva-

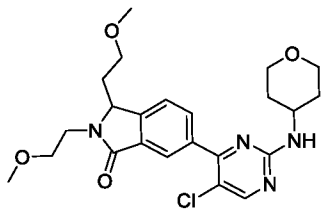
mente con $KHSO_4$ ac. saturado (10 ml), NaHCOs acuoso saturado (10 ml), salmuera (2 x 10 ml), y después agua (4 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de sílice de graceresolv de 12 g, usando un gradiente de EtOH al 0-5%/EtOAc como el eluyente para proporcionar un cristal, que se trituró con éter (2 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter (2 x 1 ml) y se secó al vacío a 50°C durante la noche para proporcionar un polvo blanco (61 mg). LCMS indicó que este material contiene 5.7% del producto del éster dimérico, por lo que se purifica adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa en una columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 20-50 % de acetonitrilo en agua con 0.1% de ácido fórmico a 28 ml/min como el eluyente. Las fracciones limpias se agruparon y se concentraron para eliminar la mayor parte de acetonitrilo. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 33.0%) como un sólido crema. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.51 - 8.40 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.01 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 598.

Ejemplo 598: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(metoximetil)fenil]etil]acetamida



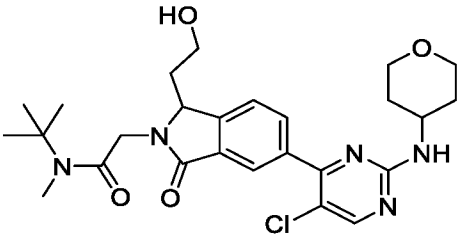
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 583. En este caso, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0.1%), Ácido, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-50% en agua). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.87 (ddd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 566.

Ejemplo 599: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



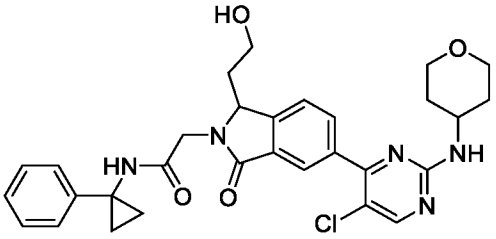
Se preparó a partir de 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 128) usando un procedimiento similar a la Preparación 48. El producto se separó del 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Ejemplo 103) mediante HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0.1%), Ácida, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 20-50% en agua). El producto (36 mg, 25.8%) se obtuvo como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.23 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (dt, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (td, 2H), 3.39 (ddd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.37 (dtd, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.56 (dtd, 2H). LCMS: $[M+H]^+$ = 461.

Ejemplo 600: N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida



Se añadió cloroformiato de etilo (15.9 µl, 0.166 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (19.6 µl, 0.151 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(2-(2-(terc-butil(metil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxoisoindolin-1-il)acético (Preparación 331, 80 mg, 0.151 mmol) y N-metil morfolina (17.4 µL, 0.158 mL) en THF (5 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF adicional (10 mL). El filtrado y los lavados combinados se enfriaron a 0°C en un baño de hielo y después se añadió MeOH (5 mL) seguido por la adición de $NaBH_4$ (6.00 mg, 0.158 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con NH_4Cl (20 ml), salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró para proporcionar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 71.2%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.94 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.81 (1H, t), 4.68 - 4.54 (2H, m), 4.10 (1H, d), 4.00 - 3.81 (3H, m), 3.39 (3H, dd), 2.95 (3H, s), 2.20 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.35 (9H, s). LC-MS : [M+H]+ =516

Ejemplo 601: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclopropil)acetamida

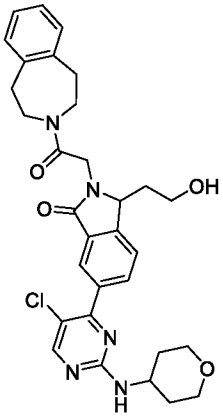
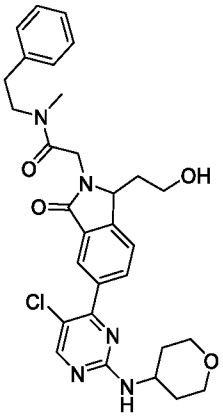


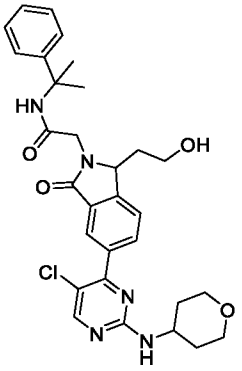
Se añadió cloroformiato de isobutilo (0.108 mL, 0.825 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-fenilciclopropil)amino)etil)isoindolin-1-il)acético (Preparación 332, 480 mg, 0.750 mmol) y 4-metilmorfolina (0.091 mL, 0.825 mmol) en THF (25 mL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con THF (30 mL). Se añadió MeOH (25 mL) al filtrado, la solución se enfrió con hielo y se añadió borohidruro de sodio (31.2 mg, 0.825 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (31.2 mg, 0.825 mmol) y la mezcla se agitó 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó ($MgSO_4$),y se concentró parar proporcionar un sólido amarillo (470 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 40 g, MeOH al 0-5% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 51.0%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.88 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.31 - 7.22 (2H, m), 7.21 - 7.11 (3H, m), 4.86 (1H, dd), 4.67 (1H, t), 4.43 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.96 - 3.79 (3H, m), 3.46 - 3.33 (4H, m), 2.29 - 2.14 (1H, m), 2.06 - 1.94 (1H, m), 1.92 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.26 - 1.12 (4H, m). LC-MS : [M+H]+ = 562.

Ejemplo 602-604.

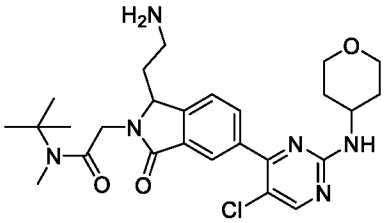
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 601, a partir del ácido carboxílico adecuado.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

602		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-(2-hidroxietil)-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.96 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.25 - 7.10 (4H, m), 4.88 - 4.76 (2H, m), 4.62 (1H, t, J=4.8, 4.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.75 - 3.54 (4H, m), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.09 - 2.90 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=4.2, 4.0, 4.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J=14.0, 11.2, 6.7 Hz), 2.09 - 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, d, J=12.6 Hz), 1.61 - 1.45 (2H, m).	576
603		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-feniletil) acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, 373 K) δ 8.40 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (1H, m), 7.36 - 7.19 (5H, m), 7.11 (1H, d), 4.87 - 4.82 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.25 - 4.19 (1H, m), 4.12 - 3.93 (2H, m), 3.93 - 3.86 (2H, m), 3.67 - 3.56 (2H, m), 3.48 - 3.39 (4H, m), 2.24 - 2.11 (1H, m), 2.04 - 1.86 (4H, m), 1.66 - 1.54 (2H, m) (4 protones tapados por el pico de solvente).	564

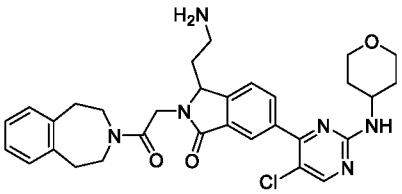
604		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenil propan-2-il) acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.37 (2H, dd), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.12 (1H, m), 4.78 (1H, dd), 4.64 (1H, t), 4.50 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.90 (3H, dd), 3.46 - 3.34 (4H, m), 2.22 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.58 (6H, d), 1.57 - 1.47 (2H, m).	564

Ejemplo 605: 2-[1-(2-aminoetil)-5-(5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-terc-butil-N-metilacetamida



Una solución agitada de N-(terc-butil)-2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-metilacetamida (Preparación 340, 20 mg, 0.031 mmol) en etanol (1 ml) se trató con hidrato de hidracina (6.08 µl, 0.124 mmol) y la suspensión resultante blanca se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (0.5 ml). La solución homogénea resultante se sometió a reflujo durante 5h y la suspensión blanca resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM adicional (0.5 ml). Se añadió más hidrato de hidracina (6.08 µl, 0.124 mmol) y la solución homogénea resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 a 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 49.6%) como un sólido incoloro 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.41 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 7.75 (1H, dt), 7.22 (1H, d), 4.88 (1H, t), 4.67 (1H, d), 4.06 (1H, d), 4.02 - 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.42 (2H, td), 2.98 (3H, s), 2.44 - 2.38 (1H, m), 2.20 - 2.08 (1H, m), 2.04 - 1.94 (1H, m), 1.90 (2H, d), 1.59 (2H, qd), 1.39 (9H, s). (3 protones se superpusieron con el pico de agua). LC-MS : [M+H]+ = 515

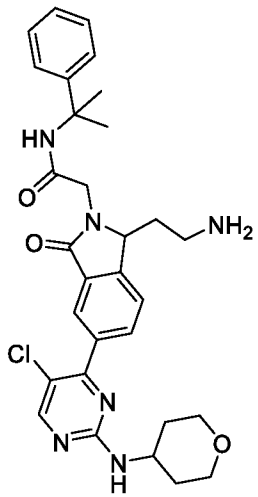
Ejemplo 606: 3-(2-aminoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

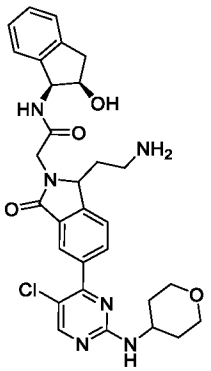


Se añadió hidrato de hidracina (60.1 µl, 0.741 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2-(4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)-2-oxoetil)-3-oxoisoindolin-1-il)etil)isoindolin -1,3-diona (Preparación 341, 55 mg, 0.074 mmol) en THF (1.5 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente al vacío y el producto bruto se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, (Amoníaco/MeOH 0.7 M) al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 92%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.05 - 7.97 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.24 - 7.10 (4H, m), 4.91 - 4.73 (2H, m), 4.19 (1H, d), 3.91 (3H, dddd), 3.75 - 3.51 (4H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 3.07 - 2.90 (2H, m), 2.89 - 2.77 (2H, m), 2.46 (1H, s), 2.27 (1H, s), 2.16 - 2.05 (1H, m), 2.04 - 1.91 (1H, m), 1.91 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 575.

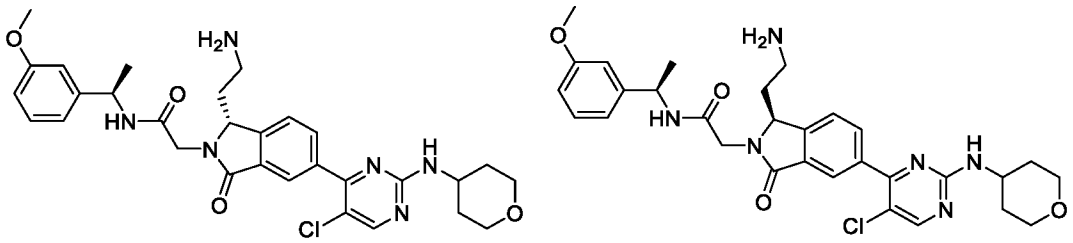
Ejemplo 607-608.

Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 606, a partir del ácido carboxílico adecuado.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
607		2-[1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-(2-fenilpropan-2-il) acetamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.43 (2H, d), 8.00 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, brs), 7.43 – 7.34 (2H, m), 7.33 – 7.24 (2H. m), 7.22 – 7.12 (1H, m), 4.84 – 4.72 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.02 – 3.80 (5H, m), 3.43 – 3.38 (1H, m), 2.47 – 2.42 (2H, m), 2.36 – 2.25 (2H, m), 2.17 – 2.08 (1H, m), 2.02 – 1.90 (1H, m), 1.90 – 1.78 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.56 – 1.46 (2H, m	563

608		2-[1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.37 - 8.25 (1H, m), 8.12 - 7.94 (2H, m), 7.88 - 7.73 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.33 - 7.13 (4H, m), 5.29 - 5.14 (1H, m), 5.03 - 4.91 (1H, m), 4.60 (1H, d), 4.53 - 4.35 (1H, m), 4.23 - 4.03 (1H, m), 4.01 - 3.79 (3H, m), 3.45 - 3.38 (3H, m), 3.07 (1H, dd), 2.92 - 2.76 (1H, m), 2.42 - 2.15 (2H, m), 2.14 - 1.99 (1H, m), 1.94 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.43 (2H, m). 3 protones no se observaron, probablemente OH y NH2 en pico de DMSO o agua.	577

Ejemplo 609 y 610: 2-[(1S)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida y 2-[(1R)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

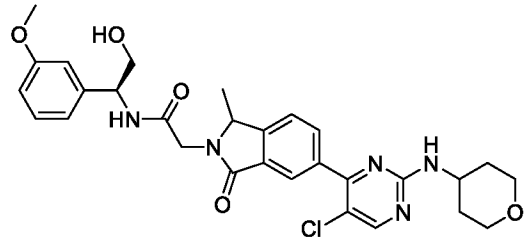


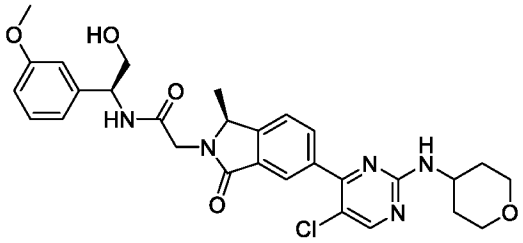
La mezcla racémica se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 606.

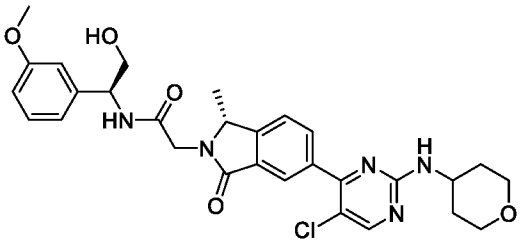
Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Gilson, Diacel Chiralpak IA, 5 um, 20x250 mm 72:10:18 iso-hexano+0.2 % TFA/EtOH/DCM) y cada uno de los conjuntos de fracciones (pico A y pico B) se combinaron de manera separada y se neutralizaron con NaHCO3 (~40 mL). La mayor parte de los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío y los residuos se diluyeron con agua (100 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. Cada uno de los diastereoisómeros se purificó después mediante cromatografía (columna de 4 g, (Amoníaco/MeOH 0.7 M) al 0-10% en DCM) para proporcionar 2-[(1S)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida (17 mg, 4.34%) (A) y 2-[(1R)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (20 mg, 5.10%) (B) como sólidos blancos. (A):

1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s (br)), 7.24 (1H, t), 6.98 - 6.85 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 5.01 - 4.86 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 4.02 - 3.80 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 2.46 - 2.35 (1H, m), 2.27 (1H, s), 2.17 - 2.02 (1H, m), 1.94 (1H, dt), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.63 - 1.43 (2H, m), 1.36 (3H, d) (la señal del NH2 no se observó y se asumió que se superpuso con los picos del agua o DMSO). LCMS: [M+H]+ = 579. (B): 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 7.92 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.97 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, ddd), 5.00 - 4.81 (2H, m), 4.46 (1H, d), 4.03 - 3.80 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.48 - 3.34 (2H, m), 2.47 - 2.37 (1H, m), 2.36 - 2.21 (1H, m), 2.19 - 2.05 (1H, m), 2.03 - 1.89 (1H, m), 1.90 - 1.74 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d) ((la señal de NH2 no se observó y se asumió que se superpuso con los picos del agua o DMSO). LCMS: [M+H]+ = 579.

Ejemplo 611, 612 y 613: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida





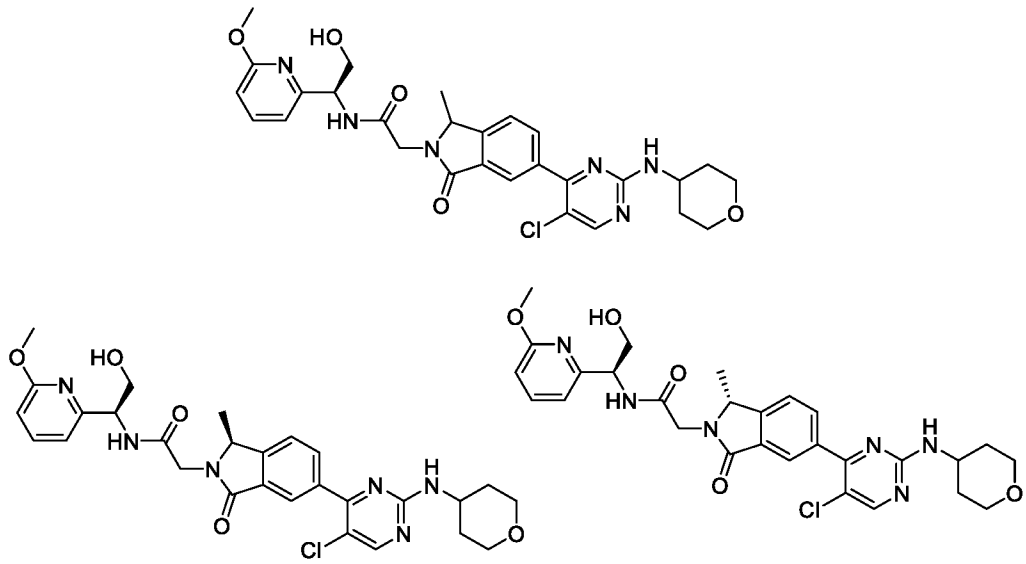


Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.53 (d, 0.5H), 8.51 (d, 0.5H), 8.45 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.24 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.94 -4.90 (m, 1H), 4.88- 4.80 (m, 1H), 4.78 (q, 0.5H), 4.73 (q, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.46 (d, 0.5H), 4.04 (d, 0.5H), 4.03 (d, 0.5H), 3.97- 3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.63 -3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.5 - 1.47 (m, 2H), 1.46 (d, 1.5H), 1.44 (d, 1.5H). LCMS: [M+H]+ = 566. Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa (Acquity, Básico, columna Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 25% en NH_4HCO_3 10mM). Las fracciones que contenían cada estereoisómero se agruparon por separado y se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en DCM y se añadió agua. Las fases se separaron a través de un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar:

2-((S)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida (0.0073 g, 0.013 mmol, 6.72% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.51 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566.

y 2-((R)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida (0.0082 g, 0.014 mmol, 7.55% de rendimiento) como un sólido blanco 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566.

Ejemplo 614, 615 y 616: 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida



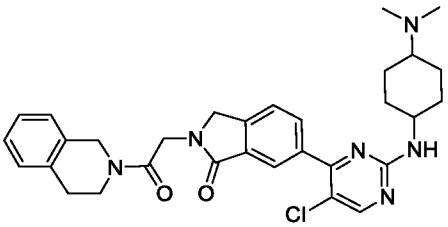
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (DMF-d7) δ: 8.47 - 8.35 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.77 (d, 0.5H), 7.76 (d, 0.5H), 7.66 (dd, 0.5H), 7.65 (dd, 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.60 (s (br), 0.5H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 6.68 (d, 0.5H), 6.67 (d, 0.5H), 4.91 - 4.70 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa (Acquity, Básico, columna Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 25% en 10mM NH_4HCO_3). Las fracciones que contenían cada estereoisómero se agruparon por separado y se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en DCM y se añadió agua. Las fases se separaron mediante un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar:

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (0.0089 g, 0.016 mmol, 7.79% de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Y 2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (0.0108 g, 0.019 mmol, 9.45% de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

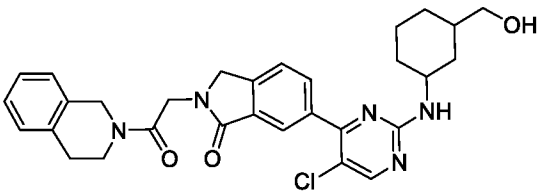
Ejemplo 617: 6-(5-cloro-2-{[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una mezcla de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 0.1 g, 0.221 mmol), N1,N1-dimetilciclohexan-1,4-diamina (0.047 g, 0.331 mmol) y DIPEA (0.077 ml, 0.441 mmol) en 1:1 dioxano:EtOH (1.5 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió $NaHCO_3$ y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, 0 - 10% de NH_3 al 1%:MeOH en DCM) para

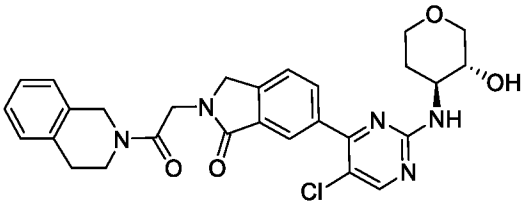
proporcionar el compuesto del título (0.048 g, 38.5%) como un sólido tostado pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8.39 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.69 (s (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (m, 0.7H), 3.63 - 3.81 (m, 2.5H), 2.91 (m (br), 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.72 - 1.89 (m, 3.5H), 1.48 - 1.66 (m, 2.5H), 1.24 - 1.39 (m, 2H). (nota: los rotámeros se resolvieron solo parcialmente mediante VT así como la presencia de estereoisómeros, que dificultaron la asignación: algunas señales se pueden haber sobreintegrado/ o superpuesto con la señal de H_2O/HDO dando como resultado un mayor recuento de hidrógeno). LC-MS: [M+H]+ = 559.1.

Ejemplo 618: 6-(5-cloro-2-{[3-(hidroximetil)ciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



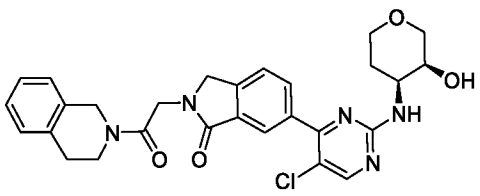
Una mezcla de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 0.2 g, 0.441 mmol), (3-aminociclohexil)metanol (0.086 g, 0.662 mmol) y DIPEA (0.154 ml, 0.882 mmol) en 1:1 dioxano:EtOH (2 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$). El producto bruto obtenido en el experimento 1360-53 se combinó y la mezcla se adsorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Companion (columna Grace de 24g, gradiente100%-95% de DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.078 g, 25.1%) como un sólido tostado pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.12 (d (br), 1H), 4.69 (m (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.11 (t, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 3H), 3.21 - 3.34 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.06 (m (br), 1H), 2.91 (m, (br), 2H), 1.93 - 2.08 (m, 2H), 1.67 - 1.82 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.16 - 1.39 (m, 3H), 0.93 - 1.04 (dd, 1H), 0.86 (ddd, 1H) (nota: los rotámeros se resolvieron solo parcialmente mediante VT así como la presencia de estereoisómeros dificultaron la asignación y algunas señales se pueden haber sobreintegrado/o superpuesto con la señal de H2O/HDO dando como resultado un mayor recuento de hidrógeno). LC-MS: [M+H]+ = 546.

Ejemplo 619: (Trans) 6-(5-cloro-2-{[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



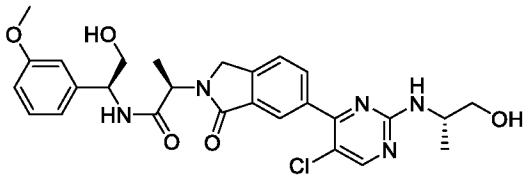
Se añadió DIPEA (128 µl, 0.731 mmol) a una suspensión agitada de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 128, 120 mg, 0.244 mmol) y (trans)-4-aminooxan-3-ol (racémico) (73.5 mg, 0.609 mmol) en dioxano/EtOH (1:1) (2.7 mL, 0.1 M). La reacción se calentó a 80°C y la solución marrón resultante se agitó durante la noche. Se añadió una porción adicional de (trans)-4-aminooxan-3-ol (racémico) (14.26 mg, 0.122 mmol) y la reacción se volvió a calentar a 80°C durante 4h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo bruto se dividió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con HCl 1M (1 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una goma amarilla/marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 58.9%) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.43 (1H, s), 8.07 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.26 - 7.17 (4H, m), 4.93 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.59 (4H, m), 3.79 (4H, dq), 3.69 (1H, t), 3.49 (1H, tt), 3.29 (1H, s (br)), 3.04 (1H, dd), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.94 (1H, br d), 1.49 (1H, qd). LC-MS : [M+H]+ =534.

Ejemplo 620: (Cis) 6-(5-cloro-2-{[(3S,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



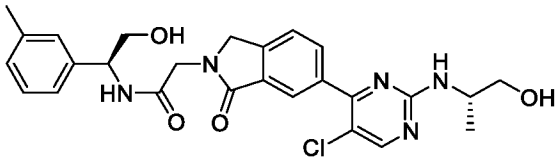
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 619 (HCl). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.08 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.29 - 7.13 (4H, m), 7.00 (1H, s), 4.89 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.64 - 4.55 (5H, m), 3.99 (1H, dddd), 3.85 - 3.65 (5H, m), 3.51 - 3.35 (2H, m), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.98 - 1.84 (1H, m), 1.67 - 1.55 (1H, m). LC-MS : [M+H]+ =534.

Ejemplo 621: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



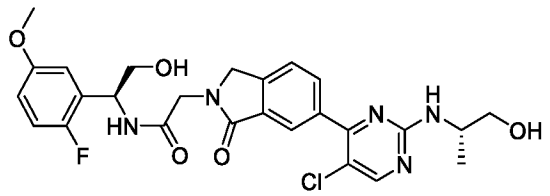
Una mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (Preparación 352, 120 mg, 0.215 mmol), DIPEA (94 µl, 0.539 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (24.27 mg, 0.323 mmol), en 1,4-dioxano (2ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 24 h, y después se dejó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, EtOAc al 100 %). Se recogieron las fracciones puras y el residuo se trituró con dietil éter proporcionando un sólido, que se recogió mediante filtración (90 mg). El sólido se disolvió en MeOH y se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH y el compuesto se eluyó con NH3 al 1%/MeOH. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se volvió a triturar con éter. El precipitado resultante se filtró, se secó, para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 59.3%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.83 (2H, m), 6.72 (1H, d), 5.69 (1H, s), 5.06 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.72 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.09 (1H, m), 3.75 - 3.55 (7H, m), 1.44 (3H, d), 1.19 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 540.

Ejemplo 622: 2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



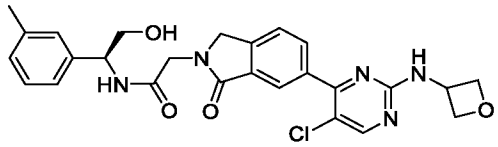
Una mezcla de (S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)acetamida (Preparación 353, 0.18 g, 0.382 mmol), DIPEA (0.133 ml, 0.764 mmol), y (S)-2-aminopropan-1-ol (0.041 g, 0.542 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (3 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre DCM y agua y las fases se separaron mediante un cartucho de separación de fases. La fase orgánica se secó (MgSO4) y se absorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 - 7% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.016 g, 8.05%) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 4.91 (t, 1H), 4.84 (q, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 (p, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 510.

Ejemplo 623: 2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida



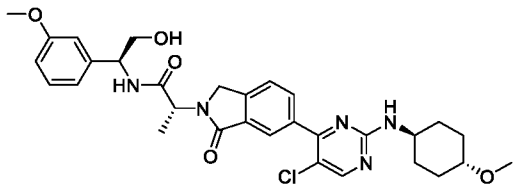
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 617. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 5.15 (td, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 1.14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 544.

Ejemplo 624: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



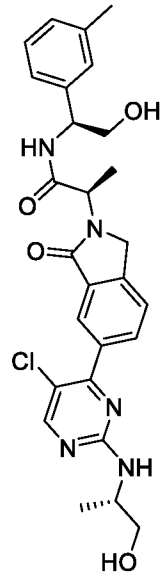
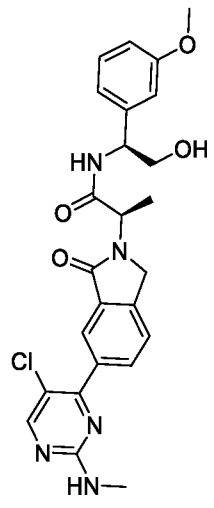
Una mezcla de (S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)acetamida (Preparación 353, 0.17 g, 0.361 mmol), DIPEA (0.133 ml, 0.764 mmol), oxetan-3-amina (0.038 ml, 0.382 mmol) y DMF (0.2 mL) en 1:1 EtOH:dioxano (3 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadieron oxetan-3-amina (0.038 ml, 0.382 mmol) y DIPEA (0.067 ml, 0.382 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto bruto se extrajo con EtOAc, después DCM. Ambos extractos se lavaron con NaHCOs, salmuera, después se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DCM:MeOH y se absorbió en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0- 5% en DCM) para proporcionar un sólido blanco. El producto se suspendió en DCM y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, después salmuera. La suspensión fina resultante se calentó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.026 g, 13.27%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 4.97 - 4.88 (m, 2H), 4.83 (td, 1H), 4.76 (dd, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (dd, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 508.

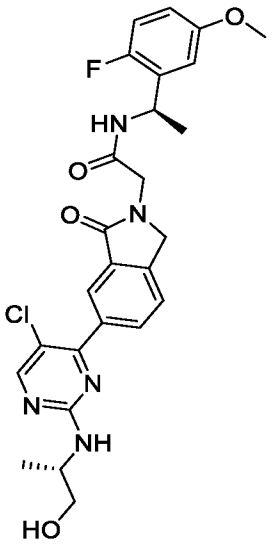
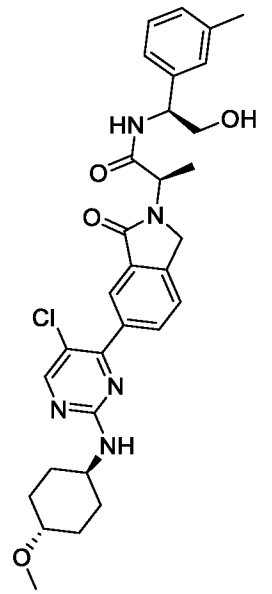
Ejemplo 625: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



Una mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (Preparación 352, 0.1 g, 0.199 mmol), DIPEA (0.070 ml, 0.399 mmol) y trans 4-metoxiciclohexanamina (0.039 g, 0.299 mmol) (0.024 ml, 0.232 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (1 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió HCl 1N y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO3, salmuera, se secaron (MgSO4) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Companion (columna de 12 g, MeOH al 0- 5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.06g, 050.1%) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s (br), 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.39 - 1.13 (m, 4H). LCMS: [M+H]+ = 594.

Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 625, a partir de la dicloropirimidina adecuada.

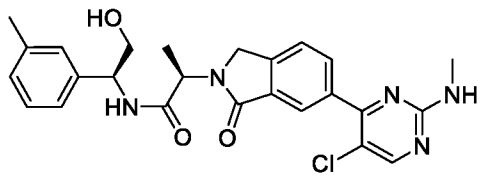
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
626		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 3H), 4.60 (d, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 1H - se superpuso con el pico de agua), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	524
627 a)		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.01 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 1.45 (d, 3H).	496

628		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 5.15 (p, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (td, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dt, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	528
629 b)		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida	1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 8.02 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.14 - 6.99 (3H, m), 5.00 (1H, q), 4.88 (1H, t), 4.84 - 4.72 (3H, m), 4.60 (1H, d), 3.77 - 3.60 (1H, m), 3.58 - 3.49 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 - 3.03 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06 - 1.88 (4H, m), 1.43 (3H, d), 1.39 - 1.26 (2H, m), 1.26 - 1.13 (2H, m).	578

a) En este caso se usó un tubo de microondas Biotage sellado.

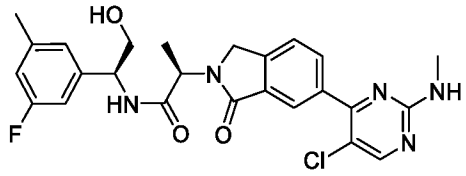
b) En este caso la reacción se llevó a cabo en dioxano a 80°C.

Ejemplo 630: (2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida



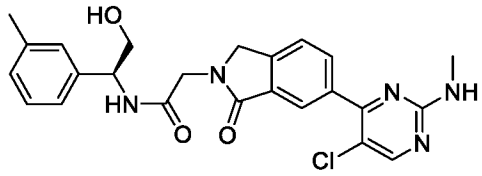
Una mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (mezcla 2:1 con (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida) (Preparación 355, 0.147 g, 0.284 mmol), DIPEA (0.198 ml, 1.136 mmol) y el clorhidrato de metilamina (38 mg, 0.568 mmol) en EtOH:dioxano 1:1 (1 mL) se calentó a 80°C en un recipiente de microondas Biotage sellado durante 3 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre DCM y agua y las fases se separaron mediante un cartucho de separación de fases. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se absorbió en sílice. Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, MeOH al 0 – 4% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.039 g, 28.3%) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 480.

Ejemplo 631: (2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



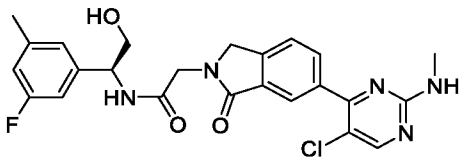
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 630. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 6.93 (dd, 3H), 5.00 (td, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 498.

Ejemplo 632: 2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



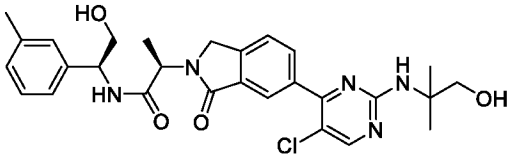
Se añadió TBTU (96 mg, 0.300 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo del ácido 2-(6-(5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)acético (Preparación 351, 70 mg, 0.200 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (41.3 mg, 0.220 mmol) y trietilamina (111 µl, 0.799 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL), NH_4Cl (30 mL) y salmuera (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco (100 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 -6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 32.1%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8.52 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.12 - 7.88 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.20 (1H, t), 7.16 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 4.83 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.31 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.29 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 466.

Ejemplo 633: 2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida



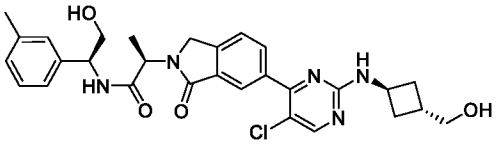
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 632. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.11 - 7.91 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.05 - 6.81 (3H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.63 - 3.48 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.30 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 484.

Ejemplo 634: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida



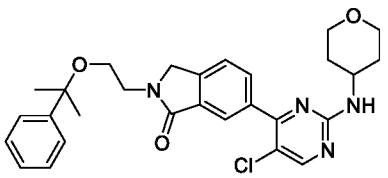
Una mezcla del compuesto de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida con (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (5:1) (Preparación 355, 0.1 g, 0.206 mmol), DIPEA (0.108 ml, 0.618 mmol), y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0.037 g, 0.412 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (2 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió una porción adicional de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0.037 g, 0.412 mmol) y DIPEA (0.144 ml, 0.824 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y NH_4Cl y las fases se separaron. El producto bruto se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCO3, salmuera, se secaron (MgSO4) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Companion (columna de 12 g, gradiente de DCM:MeOH 100%-95%) para proporcionar el compuesto del título (0.036 g, 32.5%) como un sólido incoloro después de la trituración y la evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 4H), 4.60 (d, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.33 (s, 6H). LC-MS : [M+H]+ = 538.

Ejemplo 635: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida



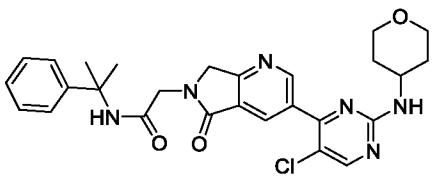
Una mezcla del compuesto (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida con (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (5:1) (Preparación 355, 0.1 g, 0.206 mmol), DIPEA (0.108 ml, 0.618 mmol), y el clorhidrato de trans-3-aminociclobutil)metanol (0.057 g, 0.412 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (2 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y NH_4Cl y las fases se separaron. El producto bruto se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, $NaHCO_3$, salmuera, se secaron (MgSO4) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Companion (columna de 12 g, gradiente de DCM:MeOH 100%-95%) para proporcionar el compuesto del título (0.061 g, 0.111 mmol, 53.8% de rendimiento) como un sólido incoloro después de la trituración y evaporación del Et2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.35 (m (br), 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 4H), 1.43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 550.

Ejemplo 636: 6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2-fenilpropan-2-il)oxi]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



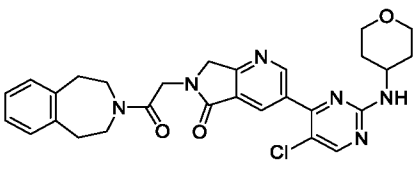
Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 102. La reacción se llevó a cabo en reflujo de EtOH:dioxano a 90°C durante la noche. Se añadieron más oxan-4-amina (0.050 mL, 0.483 mmol) y DIPEA (0.100 mL, 0.573 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.02 - 7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.65 - 7.57 (1H, m), 7.35 - 7.27 (2H, m), 7.22 - 7.16 (3H, m), 4.61 (2H, s), 3.99 - 3.90 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.66 (2H, t), 3.42 - 3.33 (4H, m), 1.85 (2H, d), 1.58 - 1.49 (2H, m), 1.45 (6H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 507.

Ejemplo 637: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)acetamida



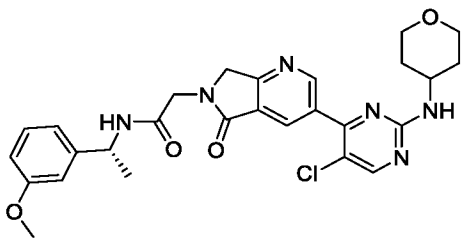
Trietilamina (0.075 mL, 0.538 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (0.030 mL, 0.209 mmol) y T3P (50% en peso en EtOAc) (0.160 mL, 0.269 mmol) se añadieron a una solución agitada del ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético (Preparación 9, 0.080 g, 0.178 mmol) en DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4.5 h se añadieron más 2-fenilpropan-2-amina (15 µL), trietilamina (35 µL) y T3P (50% en peso en EtOAc) (80µL). Después de un total de 6 h 45 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). Se separaron las fases. Se añadió NaHCOs (aprox. 5 mL) a la fracción acuosa y después la fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron en un cartucho de separación de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, MeOH al 0 – 5% en DCM) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con NH_4Cl (2 x 5 mL) y salmuera (2 x 5 mL). La fracción orgánica se filtró mediante un cartucho de separación de fases y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 13%). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.10 - 9.02 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.42 - 8.36 (2H, m), 7.70 (1H, s (br)), 7.38 - 7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.11 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.84 (2H, br. d), 1.58 (6H, s), 1.55 - 1.44 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 521.

Ejemplo 638: 3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin -3-il)etil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



Se añadió trietilamina (0.080 mL, 0.574 mmol) seguido de T3P (50% en peso en EtOAc) (0.180 mL, 0.302 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético (Preparación 9, 0.081 g, 0.181 mmol) y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0.041 g, 0.279 mmol) en DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1h. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (3 x 10 mL). El sólido se disolvió en DCM (30 mL) y después se lavó con NH_4Cl (10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). La fracción orgánica se filtró mediante un cartucho de separación de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (4 x 20 mL). La fracción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título uno (0.052 g, 51.9%) como un sólido beige. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, br. s), 7.23 - 7.10 (4H, m), 4.60 (4H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.70 - 3.55 (4H, m), 3.39 (2H, t), 3.02 - 2.93 (2H, m), 2.90 - 2.82 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 533

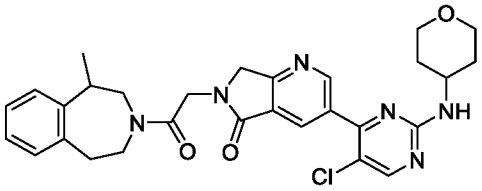
Ejemplo 639: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 638.

1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.83 - 6.74 (1H, m), 4.94 (1H, p), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.93 (1H, br. s), 3.86 (2H, br. d), 3.75 (3H, s), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.52 (2H, qd), 1.37 (3H, d).). LC-MS : [M+H]+ = 537.

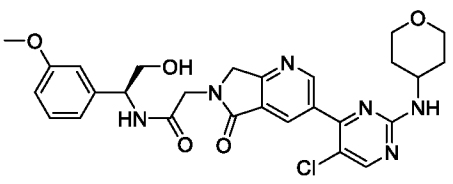
Ejemplo 640: 3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6-[2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



Se añadió trietilamina (0.080 mL, 0.574 mmol) seguido de T3P (50% en peso en EtOAc) (0.180 mL, 0.302 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético (Preparación 9, 0.085 g, 0.189 mmol) y 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0.056 g, 0.278 mmol) en DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se filtró y se lavó con agua (3 x 10 mL). El filtrado se acidificó con NH_4Cl y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). El sólido se disolvió con DCM y se combinó con los otros extractos de DCM. Las fracciones de DCM combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se filtraron mediante un cartucho de separación de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (5 x 20 mL), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una goma amarilla (78 mg). El producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, (3 % MeOH en DCM) al 0 - 100% en DCM), después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa (columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 25 a 55% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1% a 28 ml/min como eluyente). Las fracciones limpias se agruparon y se concentraron para eliminar la mayor parte de acetonitrilo.

El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (32.3 mg, 70.3%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, 90°C) δ 9.12 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.19 - 7.08 (4H, m), 4.60 - 4.40 (4H, m), 4.03 - 3.48 (8H, m), 3.42 (2H, td), 3.24 (2H, s (br)), 1.93 - 1.86 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.29 (3H, s (br)). LC-MS : [M+H]+ = 547.

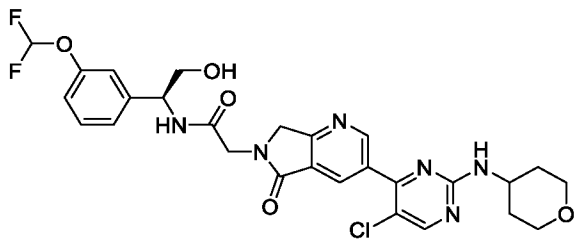
Ejemplo 641: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 95. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.93 - 6.85 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.39 - 4.23 (2H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.62 - 3.51 (2H, m), 3.39 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 553.

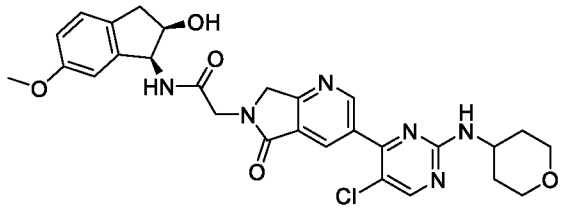
Ejemplo 642: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-

1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida



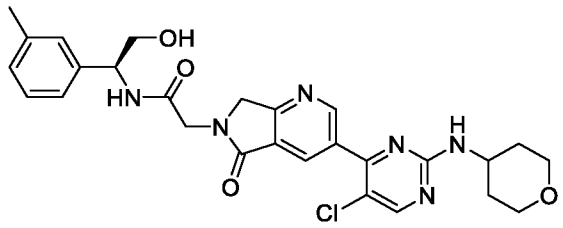
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 95. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.43 - 7.33 (1H, m), 7.26 - 7.16 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.08 - 7.01 (1H, m), 4.98 (1H, t), 4.90 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.40 - 4.22 (2H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.64 - 3.53 (2H, m), 3.39 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br d), 1.52 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 589.

Ejemplo 643: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida



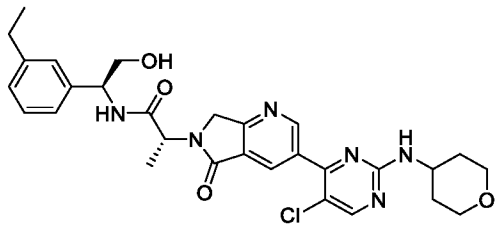
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 407. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9.11 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.81 - 6.75 (2H, m), 5.19 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.47 - 4.40 (3H, m), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.43 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, dd), 2.74 (1H, d), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.60 - 1.47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 603.

Ejemplo 644: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



Se añadió HATU (77 mg, 0.202 mmol) a una solución enfriada con hielo del ácido 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético (Preparación 9, 68 mg, 0.135 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (27.8 mg, 0.148 mmol) y trietilamina (56.3 µl, 0.404 mmol) en DMF (1.4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar un sólido beige (58 mg). El producto se cargó en una columna empaquetada con SCX (0.5 g) en MeOH/DCM. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 68.4%) como un sólido beige (1458-13-5c). 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.02 - 3.77 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.44 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.45 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 537.

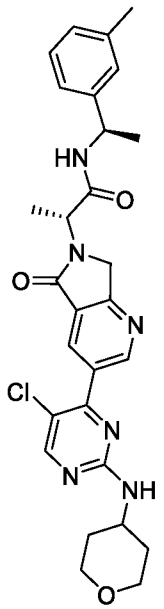
Ejemplo 645: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

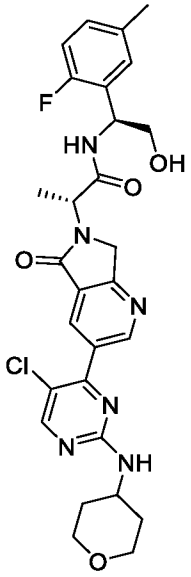
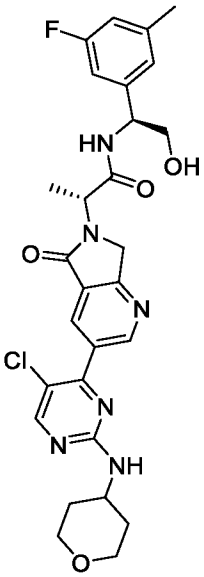


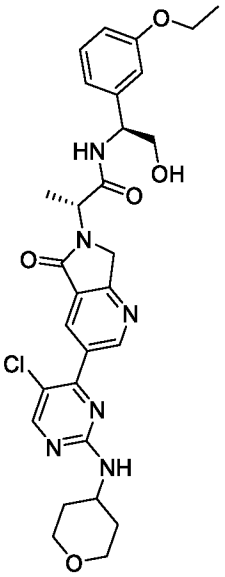
Se añadió TBTU (0.056 g, 0.176 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(3-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (Preparación 416, 0.07 g, 0.168 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-etilfenil)etanol (0.035 g, 0.176 mmol) y DIPEA (0.091 ml, 0.519 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12g, MeOH al 0 – 5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.046 g, 0.078 mmol, 46.6%) como un sólido blanco después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.09 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (s (br), 1H), 8.41 (d, 1H), 7.71 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.18 (t, 3H). LCMS: [M+H]+ = 565.

Ejemplos 646-649

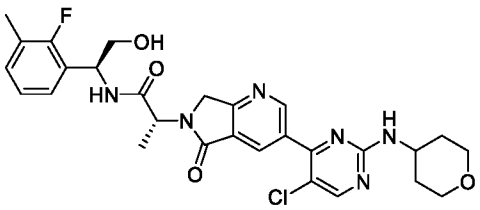
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 645

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
646		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 4.96 (q, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.43 (d, 4H), 1.35 (d, 3H) (no se observó 1 protón y posiblemente se superpuso con picos de DMSO o agua).	535

647		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 5.17 - 4.97 (m, 3H), 4.73 (q, 2H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 569.	569
648		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 5.03 (q, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 5H).	569

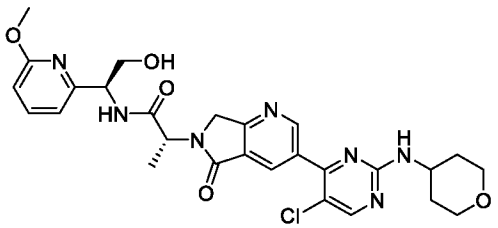
649		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 3H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 5H), 1.33 (t, 3H).	581

Ejemplo 650: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



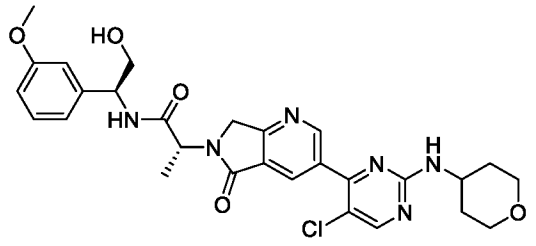
Se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 645. En este caso, el producto se purificó adicionalmente con HPLC preparativa (Varian, Básico (Bicarbonato de amonio al 0.1%), Básico, columna Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, 20-50% MeCN en Agua) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.17 (q, 2H), 7.06 (t, 1H), 5.14 (q, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 2H), 4.72 (q, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.53 (qd, 2H), 1.44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 569.

Ejemplo 651: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida



Se añadió TBTU (67.6 mg, 0.211 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(3-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoico (Preparación 416, 80 mg, 0.191 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-2-il)etanol (43.1 mg, 0.211 mmol) y trietilamina (107 µl, 0.766 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ (1M, 10 mL), NaHCOs (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0-100% en iso-hexanos) proporcionó el compuesto del título (56 mg, 50.5%) como un cristal incoloro. 1H RMN (DMSO-D6, 400 MHz) δ 9.06 (1H, s), 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.38 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dt), 4.86 (1H, t), 4.83 - 4.77 (1H, m), 4.74 (1H, d), 4.66 (1H, d), 3.95 - 3.80 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.74 - 3.67 (1H, m), 3.63 - 3.56 (1H, m), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.86 - 1.76 (2H, m), 1.55 - 1.43 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568.

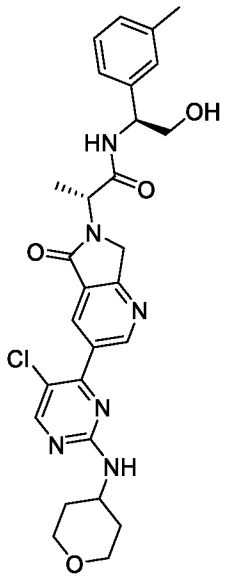
Ejemplo 652: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

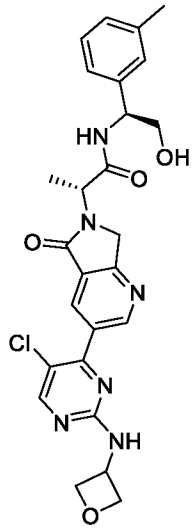
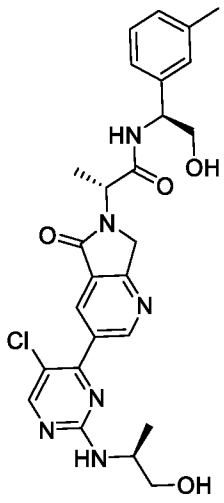


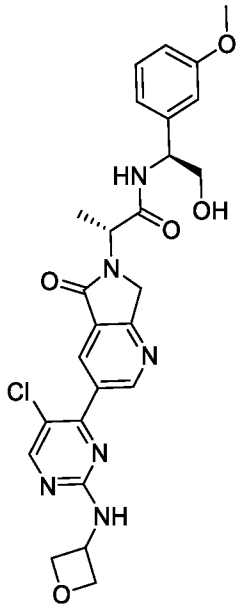
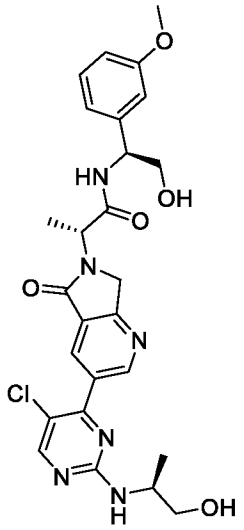
Una mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (0.08 g, 0.159 mmol), DIPEA (0.056 ml, 0.319 mmol) y oxan-4-amina (0.025 ml, 0.239 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (1 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, MeOH al 0 - 6% en DCM), después se volvió a purificar mediante cromatografía (columna de 12 g, EtOAc al 5 - 10% en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.033 g, 35.8%) como un sólido amarillo pálido después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.10 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Ejemplos 653-657

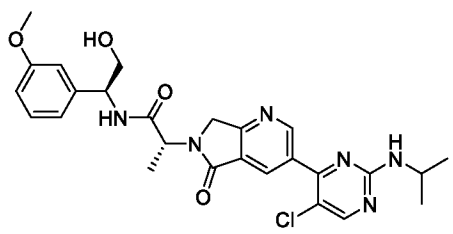
Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 652.

Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
653		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).	551

654		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino] pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.11 (d, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 4H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H).	523
655		(2R)-2-[3-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.39 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.15 (d, 3H) (Un protón se superpuso con el pico de agua).	525

656		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino] pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b] piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.11 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).	539
657		(2R)-2-[3-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il] amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil) etil]propanamida	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.51 - 8.35 (m, 2H), 7.39 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). Un protón se superpuso con el pico de agua.	541

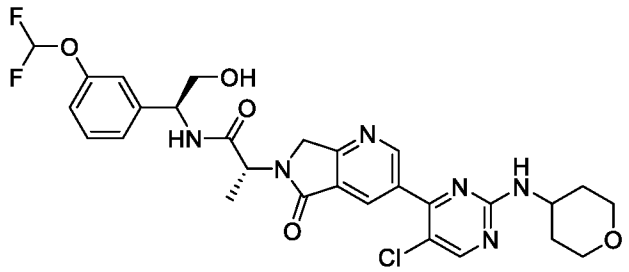
Ejemplo 658: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



Una mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (Preparación 370, 0.08 g, 0.159 mmol), DIPEA (0.056 ml, 0.319 mmol) y propan-2-amina (0.041 ml, 0.478 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (1 mL) se calentó a 80°C en un recipiente de microondas de Biotage sellado durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con

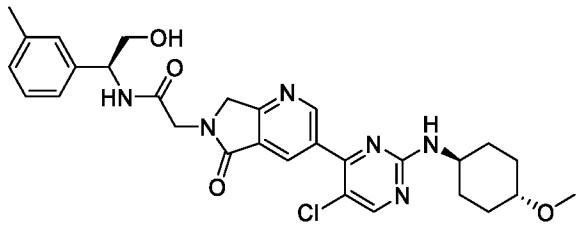
EtOAc, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, MeOH al 0 - 4% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.01 g, 11.84%) como un sólido amarillo pálido después de la trituración y evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.18 (d, 6H). LCMS: [M+H]+ = 525.

Ejemplo 659: (2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]propanamida



Se añadió DIPEA (0.060 mL, 0.344 mmol) seguido por oxan-4-amina (0.020 mL, 0.193 mmol) a una solución agitada de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)-2-hidroxietil)propanamida (0.057 g, 0.093 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 mL, 11.69 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3.5h. Después de 4 h, se añadieron más oxan-4-amina (0.020 mL, 0.193 mmol), DIPEA (0.060 mL, 0.344 mmol) y EtOH (1 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar por 2 h más, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se dividió la mezcla entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, (10% MeOH en DCM) al 0 - 100% en DCM) proporcionó el compuesto del título (16mg, 27.9%) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.44 - 7.32 (1H, m), 7.24 - 7.14 (2H, m), 7.11 (1H, t), 7.07 - 7.01 (1H, m), 5.03 (1H, q), 4.95 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.81 - 4.60 (2H, m), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.54 (2H, td), 1.47 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 603.

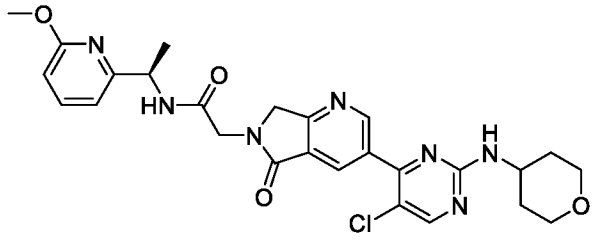
Ejemplo 660: 2-[3-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



Se añadió DIPEA (59.9 µl, 0.343 mmol) a una solución agitada de (S)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)acetamida (80 mg, 0.137 mmol) y (1R,4R)-4-metoxiciclohexanamina (26.6 mg, 0.206 mmol) en dioxano (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar un sólido beige. El producto se cargó en una columna empaquetada con SCX (0.5 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 66.4%) como un sólido beige. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.48 (1H, s (br)), 8.40 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.77 - 3.62 (1H, m), 3.61 - 3.50 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.17 - 3.05 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.10 - 1.84 (4H, m), 1.41 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.11 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 565.

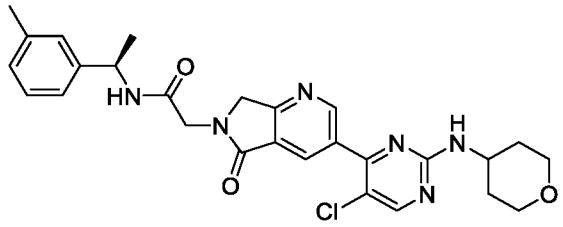
Ejemplo 661: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-

1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida



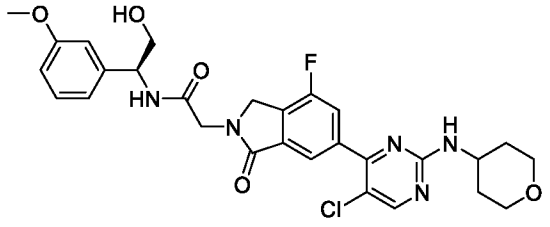
Una mezcla de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-(1-(6-metoxipiridin-2-il)etil)acetamida (0.115 g, 0.243 mmol), DIPEA (0.085 ml, 0.486 mmol) y oxan-4-amina (0.038 ml, 0.364 mmol) en 1:1 EtOH:dioxano (1.5 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, después se transfirió a un embudo de separación. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 - 5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.085 g, 64.4%) como un sólido amarillo pálido después de la trituración y evaporación del Et_2O.1H RMN (DMSO-d6) δ: 9.10 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (dq, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 538.

Ejemplo 662: 2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



Se añadió oxan-4-amina (108 mg, 1.063 mmol) a una solución de (R)-2-(3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-(1-(m-tolil)etil)acetamida bruta (97 mg, 0.213 mmol) (que contiene (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N-(1-(m-tolil)etil) acetamida como impureza) en dioxano (2 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (50 ml) y HCl 1N (50 ml) y se recogió la fase orgánica. La solución de DCM se lavó con NaHCOs ac. al 10% (50 ml) y se secó ($MgSO_4$). La concentración del extracto proporcionó un cristal que se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, EtOAc al 100%). Las fracciones puras se concentraron a sequedad y el residuo se cristalizó usando dietil éter para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 63.2%) como un sólido color crema. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.26 - 6.90 (4H, m), 5.02 - 4.85 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 521.

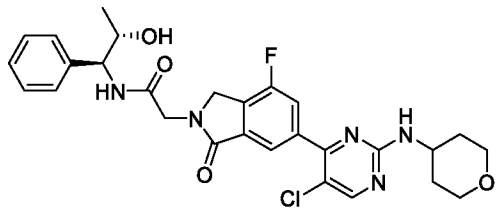
Ejemplo 663: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



Se añadió HATU (115 mg, 0.303 mmol) a una suspensión del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (118 mg, 0.275 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-metoxifenil)etanol (61.6 mg, 0.303 mmol) y trietilamina (0.153 mL, 1.100 mmol) en DMF (1.5 mL, 19.37 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con agua (10 mL) y HCl 1 M (5 mL). El precipitado resultante se aisló por filtración, después se disolvió en EtOAc (10

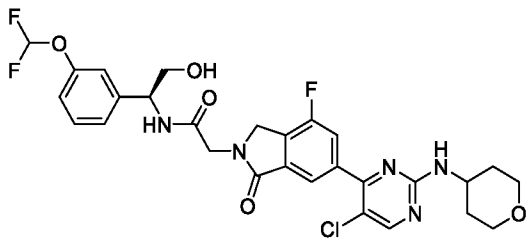
mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido, que se volvió a disolver en EtOAc (15 mL) y se lavó con HCl 1 M (2x15 mL), salmuera (2x15 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se cargó en una columna de SCX (5 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó después con amoníaco 0.7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 30.0%) como un polvo blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.96 - 7.89 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.88 (2H, m), 6.85 - 6.79 (1H, m), 4.93 (1H, t), 4.89 - 4.83 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.28 (1H, d), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.62 - 3.53 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 570.

Ejemplo 664: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida



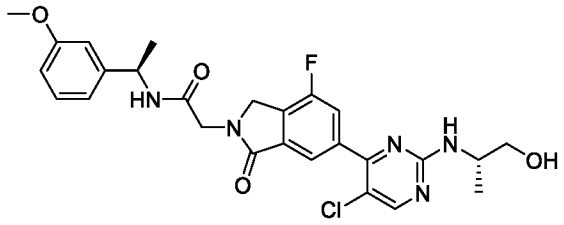
Se añadieron DIPEA (0.110 ml, 0.631 mmol) y HATU (120 mg, 0.315 mmol) a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 16, 90 mg, 0.214 mmol), y el clorhidrato de (1S,2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol (40.1 mg, 0.214 mmol) en acetonitrilo (2 ml, 0.214 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 100%) para proporcionar un sólido incoloro (75mg). El sólido se disolvió en metanol (2 ml) y la solución se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco al 1% en metanol. La solución resultante se concentró a sequedad y el cristal residual se trituró con Et_2O (2 ml). El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 44.2%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 7.36 - 7.21 (5H, m), 4.83 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). (No se observó un protón intercambiable y se puede haber superpuesto con los picos de DMSO o agua). LCMS: [M+H]+ = 554.

Ejemplo 665: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida



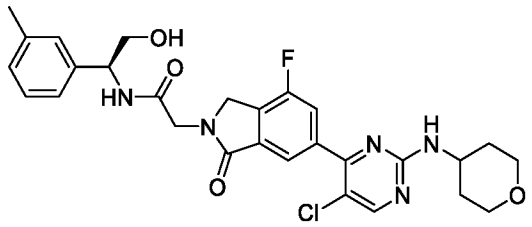
DIPEA (110 µl, 0.631 mmol) y HATU (120 mg, 0.315 mmol) se añadieron a una solución agitada del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 16, 90 mg, 0.214 mmol), y el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-(difluorometoxi)fenil)etanol (51.3 mg, 0.214 mmol) en acetonitrilo (8.78 mg, 0.214 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, después se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 100%) para proporcionar un sólido incoloro (89 mg). El sólido se disolvió en metanol (2 ml) y la solución se cargó en una columna empaquetada con SCX. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco al 1% en metanol. La solución resultante se concentró a sequedad y el cristal residual se trituró con Et_2O (2 ml). El precipitado resultante se filtró para proporcionar un sólido incoloro (60 mg). El sólido se disolvió en DCM (30 ml) y la solución se lavó con HCl 1N (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad, después se purificó mediante HPLC preparativa (ácido) para proporcionar el compuesto de acetamida del título (15 mg, 11.57%) como un sólido incoloro. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.68 (1H, s (br)), 7.45 - 6.97 (5H, m), 4.99 (1H, t), 4.96 - 4.80 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.42 - 4.20 (2H, m), 4.06 - 3.72 (3H, m), 3.41 - 3.47 (2H, m), 3.69 - 3.49 (2H, m), 1.93 - 1.72 (2H, m), 1.64 - 1.42 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 606.

Ejemplo 666: 2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



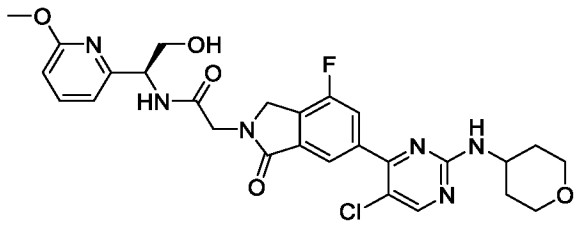
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 102. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.83 - 6.76 (1H, m), 4.93 (1H, p), 4.73 - 4.61 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.00 - 3.90 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.32 - 3.26 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 528.

Ejemplo 667: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 583. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.17 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.02 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.88 - 4.79 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.66 - 3.49 (2H, m), 3.38 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 554.

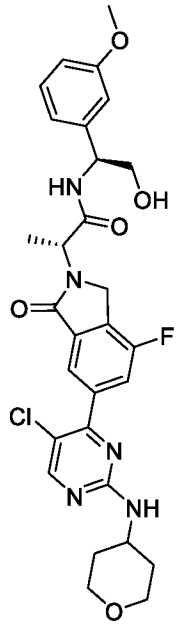
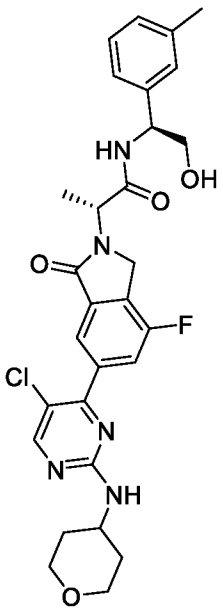
Ejemplo 668: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida



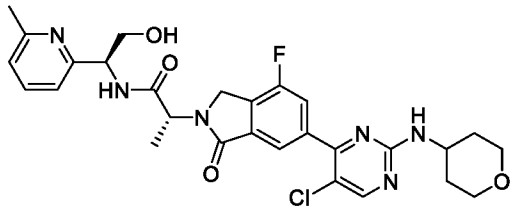
Se añadió TBTU (47.8 mg, 0.149 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo del ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético (Preparación 16, 44 mg, 0.099 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-2-il)etanol (22.36 mg, 0.109 mmol) y trietilamina (55.4 µl, 0.397 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL), NH_4Cl (30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se secó ($MgSC_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0 -6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 68.1%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.58 - 8.40 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.75 - 7.59 (2H, m), 7.03 - 6.88 (1H, m), 6.68 (1H, d), 4.95 - 4.81 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.00 - 3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 - 3.73 (1H, m), 3.72 - 3.63 (1H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 571.

Ejemplos 669-670

Se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 668.

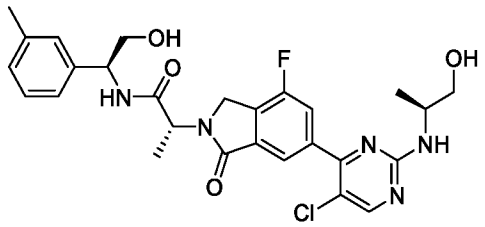
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H RMN (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
669		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] propanamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.84 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.87 - 4.67 (3H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.61 - 3.49 (2H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.54 (2H, tt), 1.46 (3H, d).	584
670		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.21 (1H, t), 7.12 - 7.01 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.86 - 4.67 (3H, m), 4.01 - 3.81 (3H, m), 3.59 - 3.49 (2H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.45 (3H, d).	568

Ejemplo 671: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida



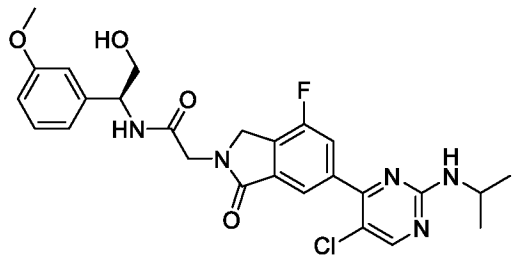
Se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 668. En este caso, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Varian, ácido, 15-35%, ejecución de 10 min), después se liofilizó. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.72 - 7.63 (2H, m), 7.13 (2H, dd), 5.03 (1H, q), 4.93 - 4.69 (4H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.67 - 3.57 (1H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.57 - 1.47 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 569.

Ejemplo 672: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida



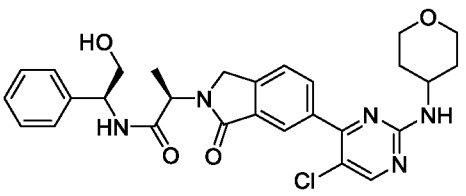
Una solución agitada del clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (32 mg, 0.171 mmol), el ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (91 mg, 0.140 mmol) y trietilamina (78 µl, 0.561 mmol) en DMF (2 ml) se trató con TBTU (50 mg, 0.156 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 1M (5 ml), NaHCOs (5 ml), salmuera (2x 5 ml), agua (4x 5 ml), después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de sílice de graceresolv de 12 g, usando un gradiente de 0 a 5% de etanol en acetato de etilo como un eluyente para proporcionar un cristal incoloro que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa (columna Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm, usando un gradiente de 20 a 50% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1% en ambos a 28 ml/min como eluyente). Las fracciones limpias se agruparon y se concentraron para eliminar la mayor parte de acetonitrilo. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 27.4%) como un sólido blanco esponjoso. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.97 - 7.88 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.13 - 7.00 (3H, m), 4.98 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.85 - 4.76 (2H, m), 4.74 - 4.67 (2H, m), 4.05 - 3.90 (1H, m), 3.59 - 3.41 (3H, m), 2.29 (3H, s), 1.44 (3H, d), 1.13 (3H, d). (No se observó un protón y se superpuso con el pico de agua). LCMS: [M+H]+ = 542.

Ejemplo 673: 2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida



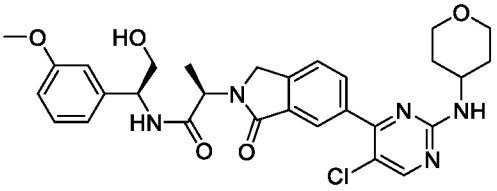
Una solución de (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-5-cloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida (62 mg, 0.102 mmol), isopropilamina (0.018 ml, 0.205 mmol) y DIPEA (0.054 ml, 0.307 mmol) en dioxano (2 mL) se selló en un recipiente de microondas y se agitó a 85°C (baño) durante la noche. La mezcla se combinó con la mezcla de reacción de un experimento separado (escala de 37 mg), se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (10 ml) seguido por salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 24 g, EtOH al 0 a 5% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 44.5%) como un polvo blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.84 - 6.77 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.89 - 4.79 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.37 - 4.23 (2H, m), 4.08 - 3.95 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.64 - 3.48 (2H, m), 1.16 (6H, d). LCMS: [M+H]+ = 528.

Ejemplo 674: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]propanamida



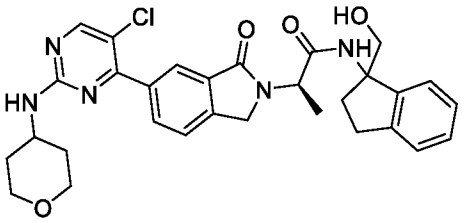
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 406. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ejemplo 675: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida



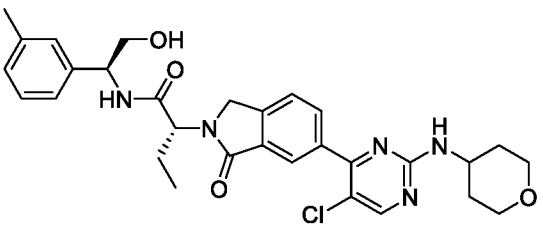
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 451. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. S), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.90 - 6.86 (2H, m), 6.85 - 6.76 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.84 - 4.80 (1H, m), 4.77 (1H, d), 4.60 (1H, d), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.57 - 3.52 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 566.

Ejemplo 676: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]propanamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 95. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 4H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 3H), 3.61 (dt, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 3H). LCMS: [M+H]+ = 562.

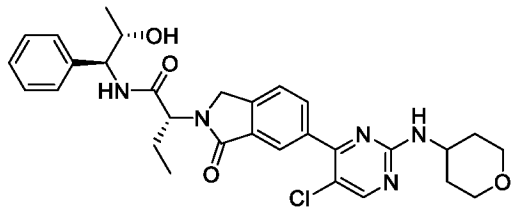
Ejemplo 677 (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]butanamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 406. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.12 - 7.07 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.90 - 4.81 (3H, m), 4.78 (1H, dt), 4.54 (1H, d), 3.97 - 3.82 (3H, m), 3.52 (2H, dd), 3.41 - 3.35 (2H, m), 2.29

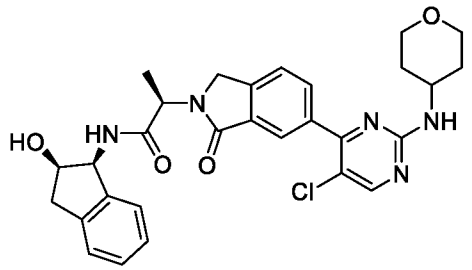
(3H, s), 1.96 - 1.88 (1H, m), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.78 - 1.68 (1H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 0.80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564.

Ejemplo 678 ((2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]butanamida



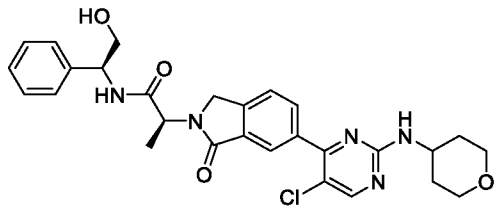
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 406. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 - 7.28 (4H, m), 7.24 - 7.19 (1H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 3.97 - 3.80 (4H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 1.95 - 1.81 (3H, m), 1.77 - 1.67 (1H, m), 1.58 - 1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564.

Ejemplo 679: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]propanamida



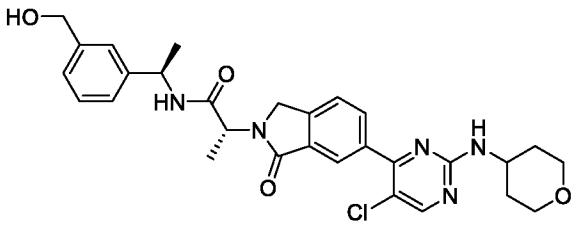
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 95. En este caso, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (ácida). 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 5.19 (dd, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.79 (d, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 548.

Ejemplo 680: (2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]propanamida



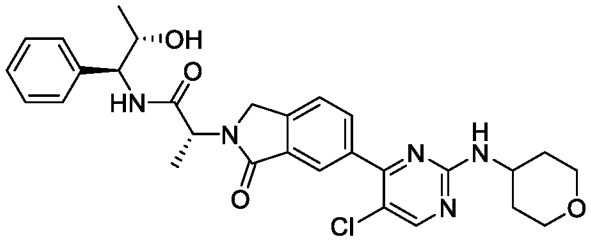
Se añadieron DIPEA (0.075 ml, 0.427 mmol) y HATU (121 mg, 0.318 mmol) a una solución agitada del ácido (S)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (90 mg, 0.216 mmol), y (S)-2-amino-2-feniletanol (29.6 mg, 0.216 mmol) en DCM (2ml, 0.216 mmol). La suspensión resultante se trató con MeCN (2ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12g, MeCN al 0-10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 78%) como un sólido color crema. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.5 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d,1H) 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br),1H), 7.3 - 7.18 (m, 5H), 4.98 (q,1H) 4.89 (t,1H), 4.83 (q,1H), 4.63 (q, 2H), 4 - 3.8 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.4 - 3.3 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.5 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 534.

Ejemplo 681: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(hidroximetil)fenil]etil]propanamida



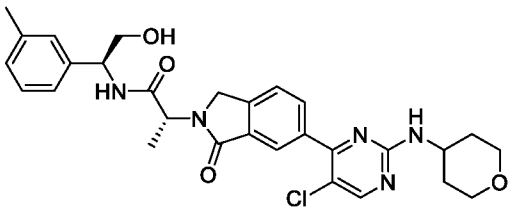
Se añadieron DIPEA (0.079 ml, 0.452 mmol) y HATU (127 mg, 0.333 mmol) a una solución agitada del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico. TFA (120 mg, 0.226 mmol), y (R)-(3-(1-aminoetil)fenil)metanol (68.4 mg, 0.452 mmol) en acetonitrilo (5 ml, 0.226 mmol) y la solución resultante se agitaron a temperatura ambiente durante 1h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, después se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4g, EtOAc al 100%). La concentración de las fracciones puras proporcionó un sólido incoloro (107 mg), que se disolvió en MeOH y se cargó en una columna empaquetada con SCX. La SCX se lavó con metanol hasta que dejó de ser ácida en el papel de prueba, después el producto se eluyó con amoníaco al 1% en metanol. La solución resultante se concentró a sequedad al vacío y el residuo se trituró con dietil éter (1 ml) para proporcionar el compuesto del título (60mg, 0.106 mmol, 46.8% de rendimiento) como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ejemplo 682: (2R)- (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 539. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 - 7.95 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.37 - 7.19 (5H, m), 5.07 (1H, q), 4.78 (1H, d), 4.69 (1H, m), 4.61 (1H, d), 3.99 - 3.80 (4H, m), 3.35 (2H, m + agua) 1.92 - 1.78 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.96 (3H, d) (nota: no se observó una señal de OH intercambiable y se puede haber superpuesto con los picos de agua o DMSO). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ejemplo 683: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida



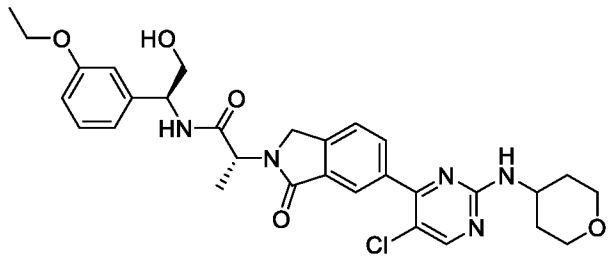
Método A: Una mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(m-tolil)etil)propanamida (200mg, 0.330 mmol), oxan-4-amina (50.0 mg, 0.494 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (144 µl, 0.824 mmol) en dioxano seco (3 ml) y se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre HCl 1M (50 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con NaHCOs (25 ml), se secó ($MgSC_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El aceite residual se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4g, EtOAc al 100%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar una espuma (95 mg) que después de la trituración con dietil éter (15 ml) proporcionó el compuesto del título (75 mg, 41.4%) como un sólido color crema.

Método B: se añadió trietilamina (2.060 mL, 14.78 mmol) a una suspensión del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (1.54 g, 3.69 mmol) y el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(m-tolil)etanol (0.763 g, 4.06 mmol) en DMF (15 mL, 194 mmol). Después de 15 minutos, se añadió

TBTU (1.305 g, 4.06 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl (100 mL), NaHCOs (100 mL), salmuera (2x100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 40 g, MeOH al 0-7% en DCM) para proporcionar el producto como una goma incolora. La goma se trituró con dietil éter (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (1.409 g, 68.0%) como un sólido blanco.

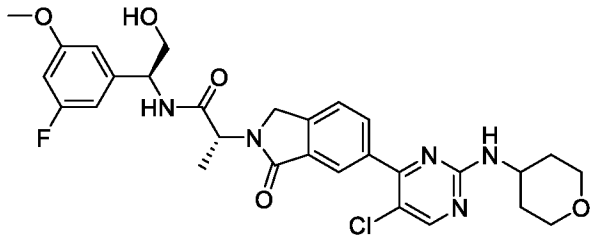
1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.08 - 8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.13 - 6.96 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.93 - 4.84 (1H, m), 4.83 - 4.72 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.01 - 3.80 (3H, m), 3.59 - 3.50 (2H, m), 3.43 - 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.43 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ejemplo 684: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida



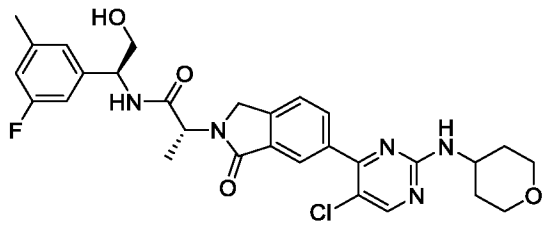
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 592. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.25 - 7.16 (1H, m), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.81 - 6.74 (1H, m), 5.05 - 4.85 (2H, m), 4.85 - 4.71 (2H, m), 4.59 (1H, d), 4.07 - 3.80 (5H, m), 3.60 - 3.48 (2H, m), 3.43 - 3.36 (2H, m), 1.91 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.37 (5H, m), 1.32 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 580.

Ejemplo 685: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida



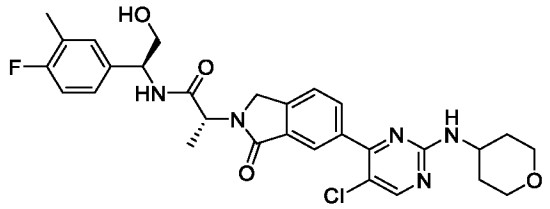
Una solución agitada del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (70 mg, 0.168 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanol (41 mg, 0.185 mmol) y trietilamina (0.094 ml, 0.672 mmol) en DMF (1 ml) se trató con TBTU (65 mg, 0.202 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 1M (10 ml), NaHCOs (10 ml), salmuera (2x 10 ml) y después agua (4x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOH al 0- 5% en EtOAc) para proporcionar un cristal, que se trituró con éter (2 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter (2x 1 ml) y se secó al vacío 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (64.3 mg, 64.3%) como un sólido color crema. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.76 - 6.64 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 - 4.70 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.60 - 3.47 (2H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.39 (5H, m).). LCMS: [M+H]+ = 584.

Ejemplo 686: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



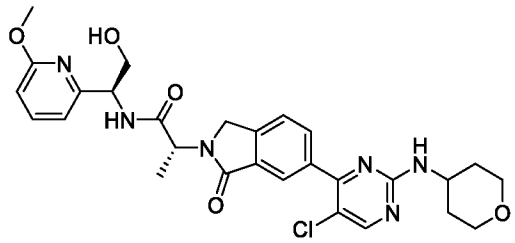
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 685. 1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.99 - 6.84 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 - 4.74 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.60 - 3.46 (2H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.35 - 2.24 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 - 1.37 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ejemplo 687: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



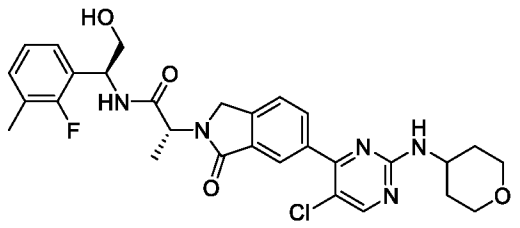
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H), 1.42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ejemplo 688: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida



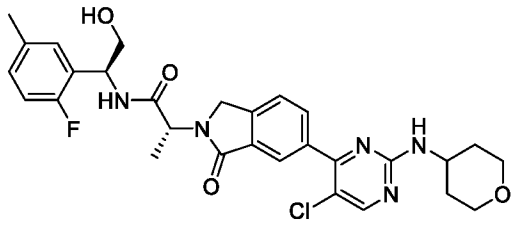
Se añadió TBTU (0.057 g, 0.176 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (0.07 g, 0.168 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-2-il)etanol (0.036 g, 0.176 mmol) y DIPEA (0.062 ml, 0.353 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió DIPEA (0.032 ml, 0.185 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos más. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-5% en DCM) para proporcionar un cristal incoloro (64mg). El producto se volvió a purificar mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, MeOH al 0-2% en EtOAc), después con HPLC preparativa (Varian, ácido (ácido fórmico al 0.1%), ácido, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, 20-50% MeCN en agua). Las fracciones se agruparon y se redujeron a un pequeño volumen al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCOs y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.028 g, 28.8%) como un sólido blanco después de triturar y evaporar del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (s (br), 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.13 (td, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Ejemplo 689: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



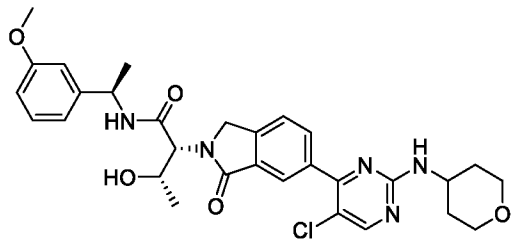
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 685. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.64 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 - 7.11 (2H, m), 7.06 (1H, t), 5.18 - 5.06 (1H, m), 5.06 - 4.94 (2H, m), 4.80 - 4.52 (2H, m), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.59 - 3.45 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 2.22 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.41 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ejemplo 690: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida



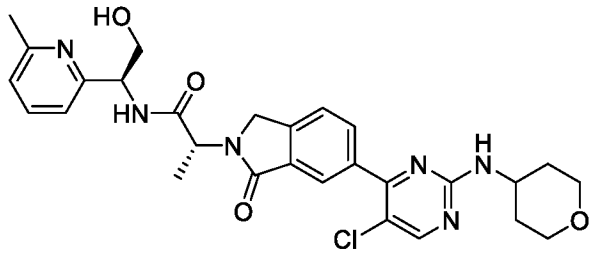
Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 590. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 5.09 (q, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.81 - 4.54 (m, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ejemplo 691: (2R,3S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida



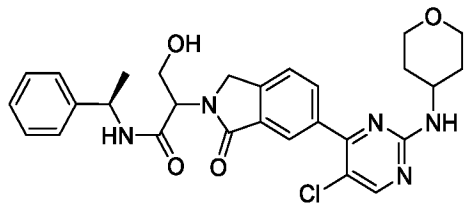
Una solución de (2R,3S)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-3-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil) etil)butanamida (150 mg, 0.239 mmol), oxan-4-amina (49.4 µl, 0.477 mmol) y DIPEA (108 µl, 0.621 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó sucesivamente con KHSO4 (1M, 10 mL), NaHCO3 (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 0-100% en iso-hexanos) proporcionó el compuesto del título (58 mg, 40.6%) como un cristal incoloro.1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.03 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.95 - 6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd), 5.03 (1H, d), 4.96 - 4.84 (2H, m), 4.77 - 4.69 (2H, m), 4.14 (1H, q), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.49 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.03 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 580.

Ejemplo 692: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida



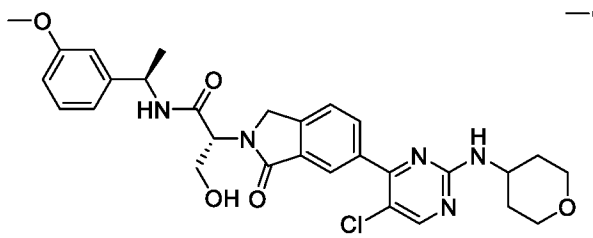
Se añadió TBTU (0.065 g, 0.202 mmol) a una mezcla del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (0.08 g, 0.192 mmol), el diclorhidrato de (S)-2-amino-2-(6-metilpiridin-2-il)etanol (0.045 g, 0.202 mmol) y DIPEA (0.134 ml, 0.768 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió en un embudo de separación. Se añadió NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCOs, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se absorbieron en sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, gradiente 100%-95% de DCM:MeOH) para proporcionar la (R)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil)propanamida como un sólido blanco (32 mg). El producto se volvió a purificar adicionalmente mediante HPLC preparativa (Waters, ácido (ácido fórmico al 0.1 %), ácido, columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, MeCN al 10-40% en agua). Las fracciones se agruparon, se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y NaHCOs. El producto se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.032 g, 30.0%) como un sólido blanco después de la trituración y la evaporación del Et_2O. 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.52 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s (br), 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 3H), 7.13 (dd, 2H), 5.05 (td, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ =551.

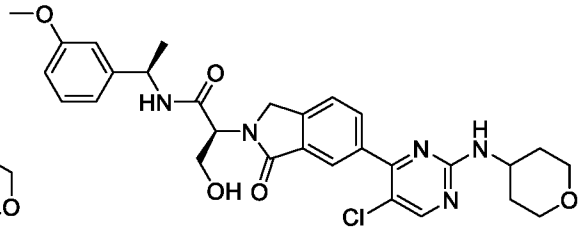
Ejemplo 693: 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi -N-[(1R)-1-feniletil]propanamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 120. En este caso, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (ácida). El producto se obtuvo como una mezcla 3:2 de diastereoisómeros. 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.00 (1H, m), 7.58 (0.6H, d), 7.51 (0.4H, d), 7.36 - 7.28 (2H, m), 7.16 - 7.09 (2.6H, m), 7.04 (0.4H, d), 5.23 (1H, d), 5.05 (1H, p), 4.93 (0.4H, t), 4.90 (0.6H, t), 4.84 - 4.66 (1.6H, m), 4.42 (0.4H, d), 4.29 - 4.18 (1H, m), 4.11 - 3.95 (4H, m), 3.77 (1H, bs), 3.54 (2H, td), 2.04 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.47 (1H, d), 1.43 (2H, d). (no se observó OH intercambiable). LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ejemplos 694 y 695: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida y (2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

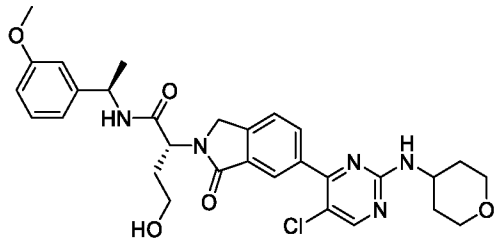




3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)propanamida (Preparación 413, 260 mg, 0.382 mmol) se absorbió en TFA (2 ml), se dejó reposar durante 2 minutos y se evaporó. El residuo se basificó con NaHCOs (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo viscoso. La purificación mediante cromatogra-

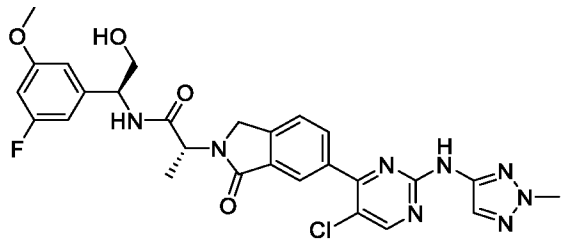
fía (SiO_2, columna de 12g, EtOAc al 50-100% en isohexano) proporcionó (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida (55 mg, 25.4%) (A) y (2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida (19 mg, 8.78%) (B) como polvos blancos. A: 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.69 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (ddd, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566. B: 1H RMN (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (ddd, 1H), 5.13 (s (br), 1H), 4.96 - 4.83 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566.

Ejemplo 696: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-4-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida



Una mezcla de (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-4-hidroxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil) butanamida (Preparación 403, 0.023 g, 0.043 mmol), oxan-4-amina (0.010 mL, 0.097 mmol) y DIPEA (0.020 mL, 0.115 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL, 23.38 mmol) se calentó a 90°C durante la noche. Después de 16.5 h se añadieron más oxan-4-amina (0.010 mL, 0.097 mmol) y DIPEA (0.020 mL, 0.115 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 41h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se dividió entre EtOAc (30 mL) y NH_4Cl (20 mL). Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con NH_4Cl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), después se secaron ($MgSC_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto (26 mg) como un sólido amarillo pálido. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 4 g, MeOH al 0 - 10% en DCM) para proporcionar el compuesto de butanamida del título (0.015 g, 58.5%) como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.87 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.99 (1H, dd), 4.88 (1H, p), 4.81 (1H, d), 4.65 - 4.51 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.44 - 3.34 (4H, m), 2.06 (1H, dq), 2.01 - 1.88 (1H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.34 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+$ = 580.

Ejemplo 697: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida



Método A:

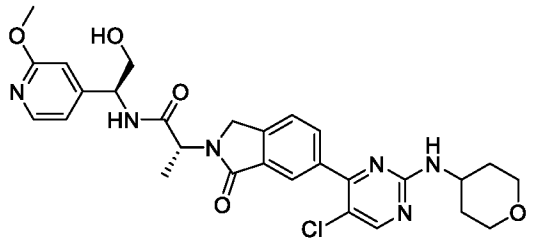
Una solución agitada del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (Preparación 417, 2.2 g, 4.78 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanol (1.167 g, 5.26 mmol) y DIPEA (2.76 ml, 15.79 mmol) en DMF seca (5 ml) se trató con TBTU (1.997 g, 6.22 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la solución amarilla resultante se dividió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó sucesivamente con NaHCOs acuoso al 10% (100ml), HCl 1M (100ml) y agua (2 x 100ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 80 g, EtOAc al 0-100% en heptano). Después, el producto se trituró con dietil éter / heptano y el precipitado resultante se filtró, después se secó en un desecador a 56°C durante la noche. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM, acetato de etilo y acetonitrilo y la solución se concentró a sequedad. El residuo se trituró con dietil éter y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del

título (2.2 g, 79%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 581.

Procedimiento B:

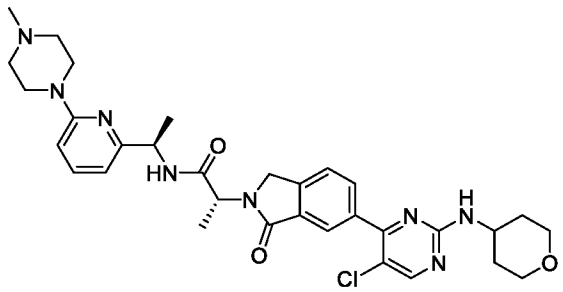
Una mezcla del ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (Preparación 349) (185 mg, 0.525 mmol), el clorhidrato de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (85 mg, 0.630 mmol) y carbonato de cesio (455 mg, 1.397 mmol) se suspendió en DMF seca y la suspensión se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió alilo de t-BuBrettPhos (Pd-175) (24.62 mg, 0.032 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C bajo radiación de microondas durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con DIPEA (0.212 ml, 1.211 mmol) y el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanol (163 mg, 0.734 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió TBTU (177 mg, 0.551 mmol) y la mezcla se agitó 1.5 h más. La suspensión se diluyó con DCM (50 ml) y la mezcla se lavó con NaHCOs 2M (20 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, columna de 12 g, EtOAc al 0-100% en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 25.8%) como un sólido con color crema.

Ejemplo 698: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida



Se añadió TBTU (0.095 g, 0.29 mmol) a una mezcla del clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(2-metoxipiridin-4-il)etanol (0.047 g, 0.23 mmol), el ácido (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico (Preparación 99, 0.080 g, 0.19 mmol) y DIPEA (0.0101 mL, 0.58 mmol) en DCM (1.9 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se paró diluyendo con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante biotage (EtOAc/0-15% MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.67 - 8.51 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.12 - 8.03 (2H, m), 7.73 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 5.11 (1H, q), 4.98 - 4.91 (1H, m), 4.85 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.11 - 4.03 (1H, m), 4.02 - 3.96 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.84 - 3.72 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.02 (3H, d), 1.72 - 1.55 (5H, m). [M+H]+ = 567.

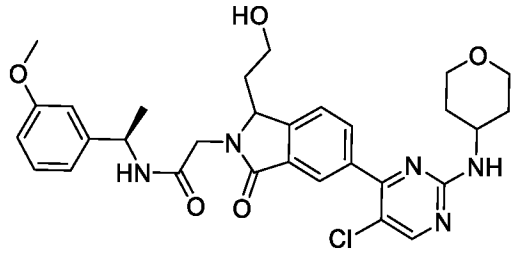
Ejemplo 699: (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida



Se preparó a partir de (1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etan-1-amina (Preparación 418) y el ácido (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico (Preparación 99) usando un procedimiento similar al Ejemplo 2. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.98 (1H, q), 4.84 - 4.70 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.46 (4H, t), 2.39 - 2.33 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61 - 1.43 (5H, m), 1.34 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+$ = 619.

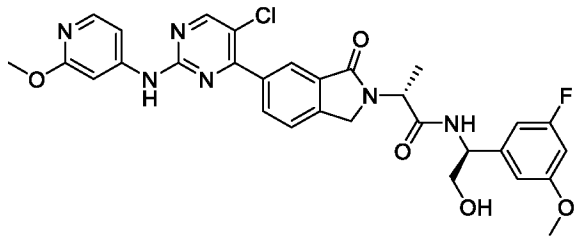
Ejemplo 700: 2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxietil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((R)-1-(3-

metoxifenil)etil)acetamida



Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 601. LC-MS : [M+H]+ = 580 (véase la Preparación 338).

Ejemplo 701: (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida



Procedimiento A:

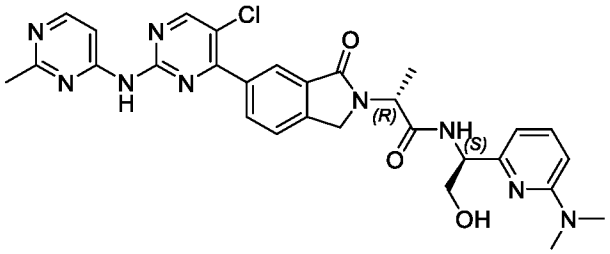
Se añadió TBTU (3.19 g, 9.95 mmol) a una solución del ácido (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (3.4 g, 7.65 mmol), el clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanol (2.035 g, 9.18 mmol), y DIPEA (4.14 ml, 23.72 mmol) en DMF anhidra (30 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y la mezcla se agitó hasta la formación de un precipitado color crema. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó parcialmente en un horno al vacío para proporcionar un sólido color crema. El sólido se absorbió con EtOAc y la mezcla se lavó con NaHCOs (200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para proporcionar una espuma amarillo pálido, que se secó en un horno al vacío a 50°C durante la noche. El sólido se trituró con Et_2O y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar un sólido marrón claro que se secó en el desecador a 45°C durante la noche para proporcionar 4.5 g de un sólido marrón claro (93%). Se combinó un segundo lote (3g) preparado siguiendo el mismo procedimiento y la mezcla se absorbió en EtOAc (600 mL), se lavó con salmuera (4 x 200 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a 45°C para proporcionar un sólido (7.75 g). El sólido se trituró con Et_2O (200 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con Et_2O en exceso y se dejó secar a presión reducida para proporcionar un sólido húmedo, que se secó más en un desecador a 45°C durante la noche. El producto se suspendió en MeCN (3 x 50 mL) y la mezcla se concentró al vacío. El sólido resultante se dejó secar en el desecador a 45°C para proporcionar el compuesto del título (6.55g, 82%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 607.

Procedimiento B:

Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (48.9 mg, 0.042 mmol) a una suspensión desgasificada (3 x usando nitrógeno) de (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanamida (422 mg, 0.847 mmol), 4,5-dicloro-N-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-amina (270 mg, 0.847 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0.847 mL, 1.693 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL, 58.5 mmol). La reacción se desgasificó más, después se agitó a 85°C durante 1.5 h bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). El producto bruto se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 : 1 agua : salmuera (40 mL), salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y después se concentraron al vacío para dejar una espuma marrón (505 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, EtOAc al 10 - 100% en iso-hexano) para proporcionar un sólido amarillo pálido (195 mg). El producto se volvió a purificar mediante cromatografía (SiO_2, MeOH al 0 - 4% en DCM), después se volvió a purificar mediante cromatografía (SiO_2, THF al 0-100% en DCM) para proporcionar un

sólido blanco (39 mg). Las fracciones mixtas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía (RP Flash C18, 10-80% de solución de ácido fórmico al 0.1% en MeCN : 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar un sólido marrón pálido. Los lotes se combinaron y se volvieron a purificar mediante cromatografía (SiO_2, (MeOH al 10% en DCM) al 0 - 50% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 13.59%) como un sólido blanco.

Ejemplo 702: (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida.



Procedimiento A:

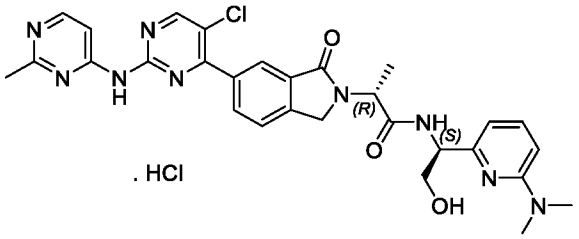
Se añadió DMF (109 mL) a un matraz de fondo redondo de 500 mL que contenía el ácido (R)-2-(6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)propanoico (4.4 g, 10.87 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (1.542 g, 14.13 mmol) y carbonato de cesio (7.44 g, 22.83 mmol). El sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3), se calentó a 75°C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió alilo de XantPhos (Pd-177) (0.414 g, 0.543 mmol) y el sistema se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3), La mezcla se agitó a 75°C durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió (S)-2-amino-2-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)etanol (2.257 g, 11.96 mmol) en DMF (27 mL) seguido de N-metilmorfolina (5.38 ml, 48.9 mmol). La mezcla se enfrió con hielo y se añadió TBTU (5.76 g, 17.93 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con Et_2O (350 mL) y el precipitado resultante se filtró al vacío, se lavó con Et_2O (4 x 100 mL) para proporcionar un sólido amarillo oscuro (16.5 g). El sólido se suspendió en agua (50 mL) y se filtró al vacío, después se lavó con agua (4 x 50 mL) y se secó para proporcionar un sólido amarillo más claro (14.05 g). El sólido se disolvió parcialmente en MeOH/DCM al 10% (150 mL) y la suspensión resultante se filtró y se lavó con MeOH al 10%/DCM (2 x 100 mL). El filtrado se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía (SiO_2, (NH_3 0.7 M/MeOH) al 0 - 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (3.63 g, 56.2% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 6.50 (dd, 2H), 5.06 (q, 1H), 4.95 - 4.58 (m, 4H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.49 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 588.

Nota: Se pueden usar sistemas de catalizadores alternativos (Xanpthos/$Pd(OAc)_2$, Xantphos Pd G3) en el primer paso.

Procedimiento B:

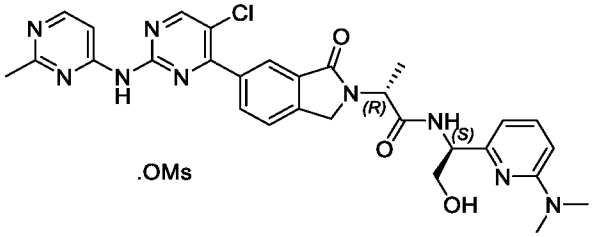
Se cargó un tubo de microondas con 4,5-dicloro-N-(2-metilpirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (124 mg, 0.485 mmol) y (R)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoindolin-2-il)propanamida (200 mg, 0.405 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (2 mL) y carbonato de sodio (2 M acuoso) (0.405 mL, 0.809 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos antes de la adición de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (16.52 mg, 0.020 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1.5 h bajo nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). El precipitado se aisló por filtración y se lavó con agua (30 mL). El sólido se disolvió en DCM/MeOH (9:1, 100 mL) y se pasó por un separador de fases y después se absorbió en gel de sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, (amoníaco 0.7 M/MeOH) al 0 - 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 68.5%) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 702a: sal del clorhidrato de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida



A una solución agitada del producto del Ejemplo 702 (154 mg) en THF (8 mL), se añadió HCl (2N en Et_2O, 127 µL, 1 mol. eq.). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con THF y EtOAc. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (55 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11.72 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.48 (1H, br s), 8.24 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 6.63 (2H, m), 5.06 (1H, q), 4.94 - 4.75 (2H, m), 4.68 (1H, d), 3.76 - 3.58 (3H, m), 3.05 (6H, s), 2.63 (3H, s), 1.51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+$ = 588.

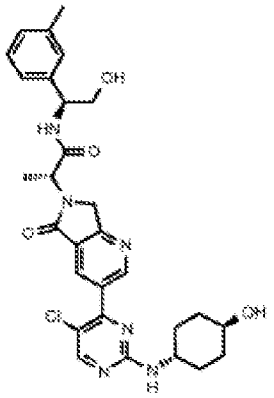
Ejemplo 702b: sal del metanosulfonato de (R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida

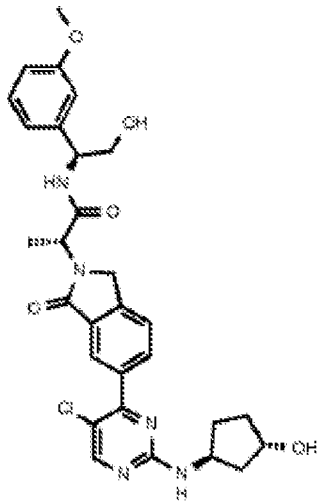
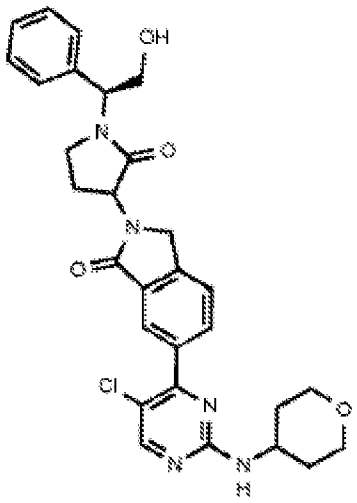


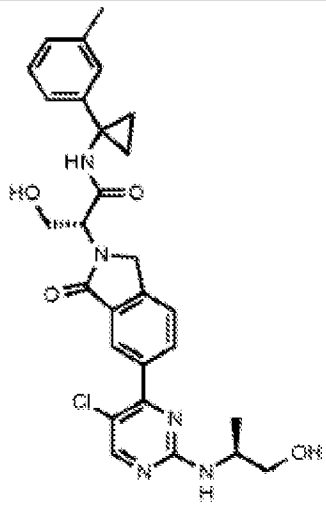
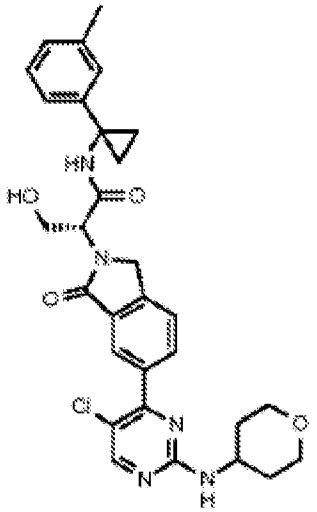
A una solución agitada del producto del Ejemplo 702 (152 mg) en THF (8 mL), se añadió ácido metanosulfónico (24.8 mg, 1 mol. eq.). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con THF y EtOAc. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (106 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 12.06 (1H, br s), 9.00 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.59 (1H, br s), 8.31 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.11 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.72 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 5.11 - 4.94 (2H, m), 4.79 (1H, d), 4.68 (1H, d), 3.79 - 3.63 (2H, m), 3.12 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.33 (5H, s), 1.51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+$ = 588.

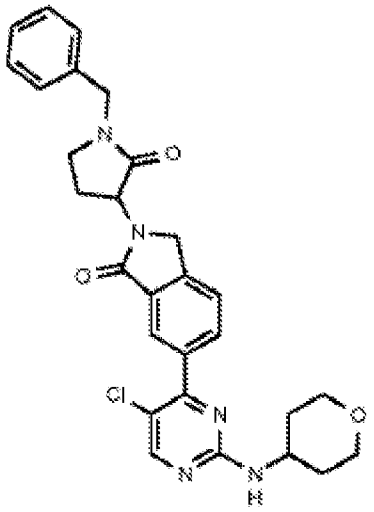
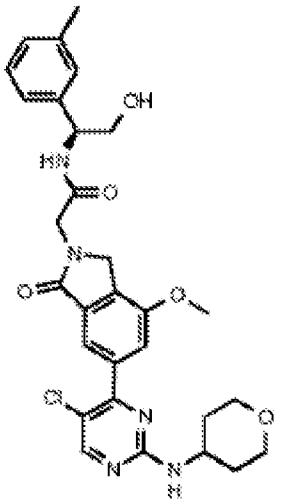
Ejemplos 703-1123

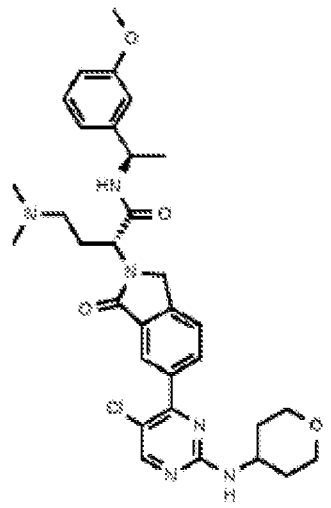
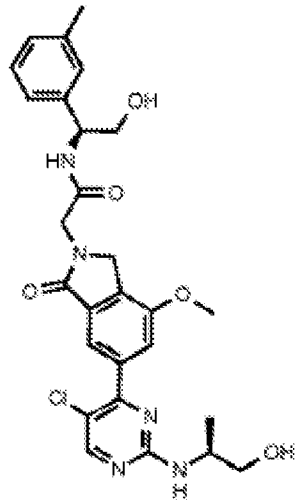
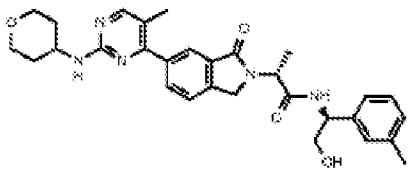
Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria para los Ejemplos 1-702.

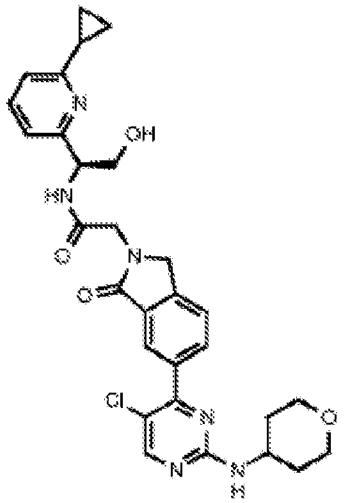
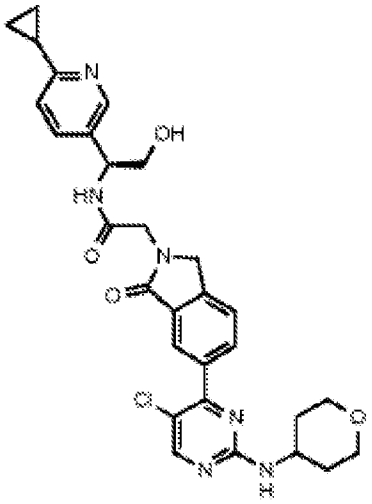
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
703		(2R)-2-[3-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	565

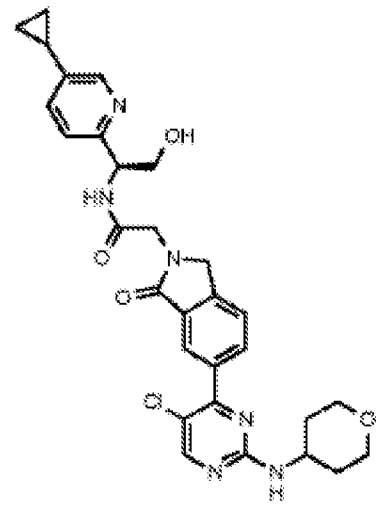
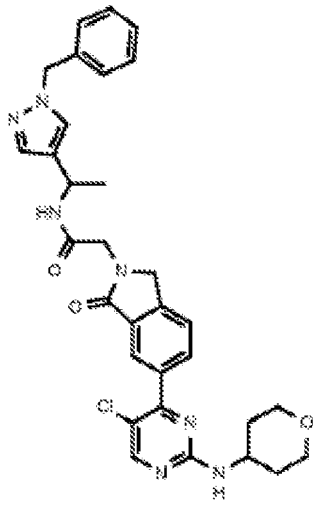
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
	No hay ejemplo 704		
705		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] propanamida	566
706		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-{1-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo pirrolidin-3-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	548

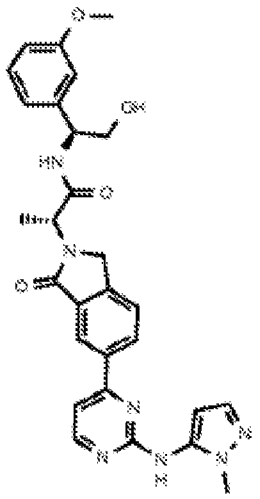
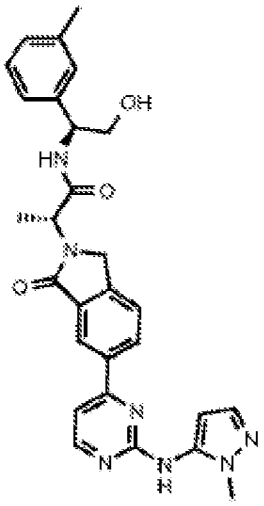
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
707		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[1-(3-metilfenil)ciclopropil] propanamida	536
708		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[1-(3-metilfenil) ciclopropil]-propanamida	562
709		2-(1-bencil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	518

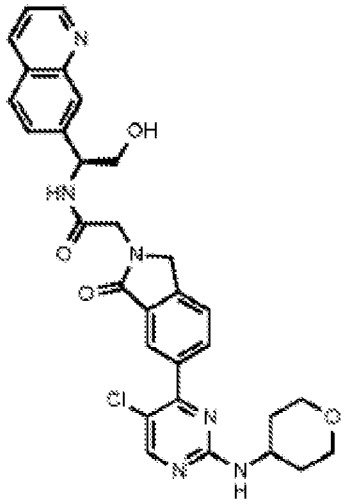
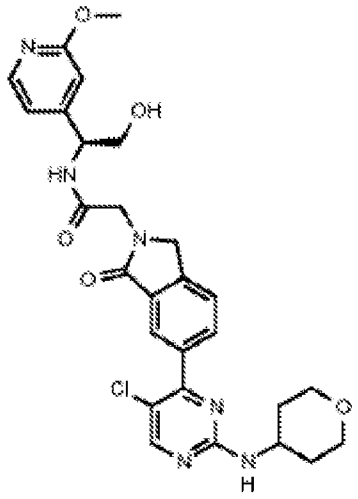
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
			
710	No hay ejemplo 710		
711		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida	566

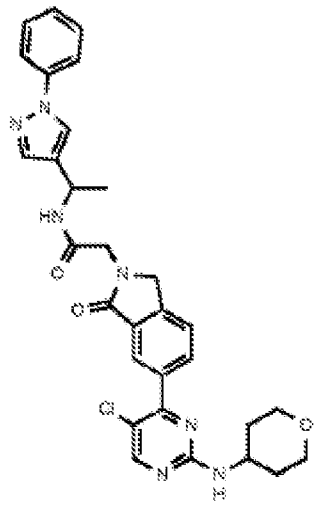
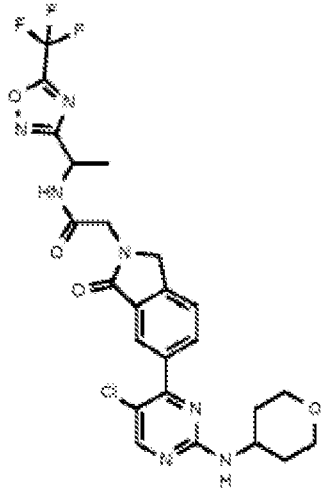
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
712		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-4-(dimetilamino)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida	607
713		2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida	540
714		N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	530

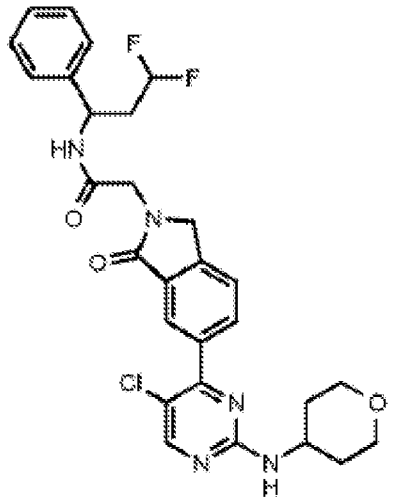
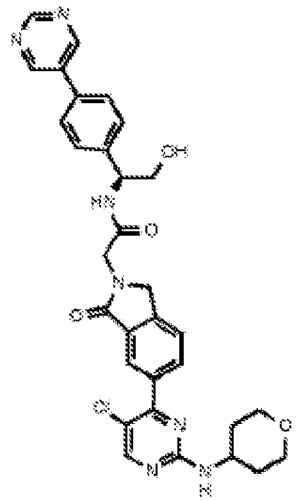
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
715		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-ciclopropilpiriidin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	563
716		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-hidroxietil]acetamida	561 [M-H]$^-$

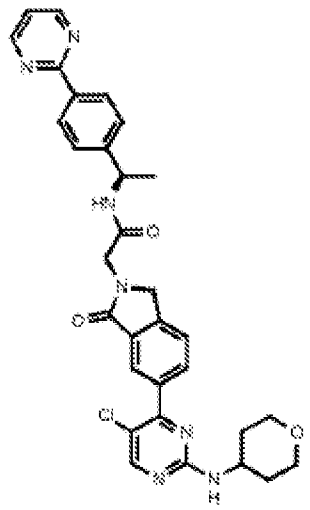
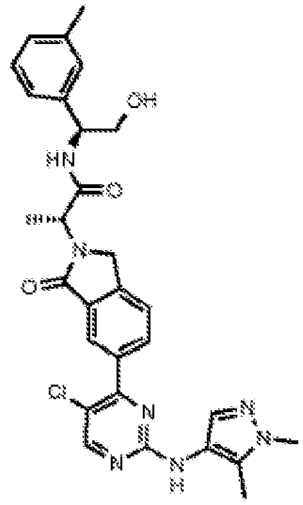
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
717		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-ciclopropilpiriidin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida	563
718		N-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida	586

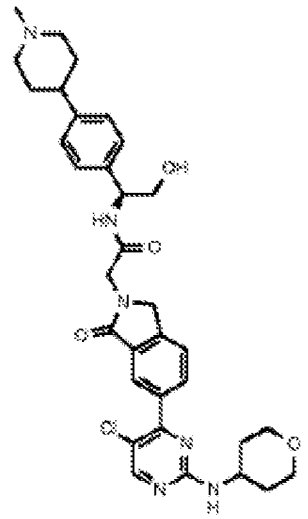
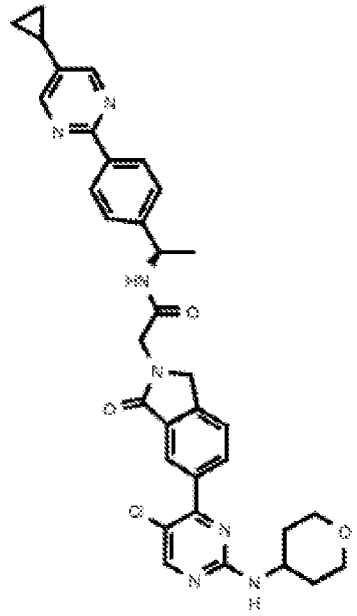
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
719		(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	528
720		(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	510 [M-H]$^-$

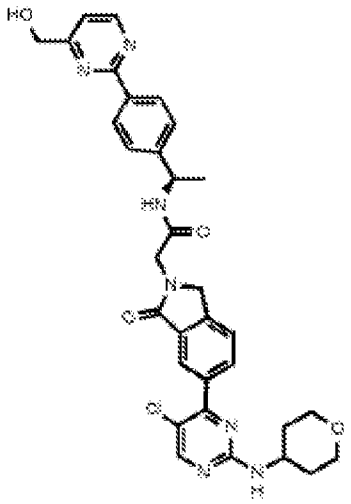
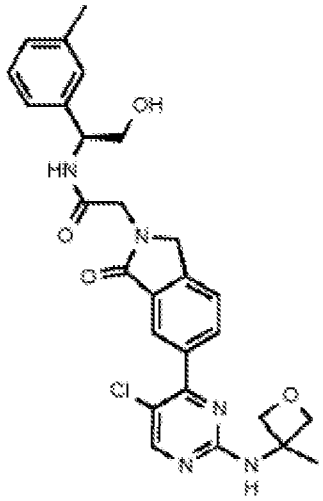
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
721		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(quinolin-7-il)etil]acetamida	573
722		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi piridin-4-il)etil]acetamida	553

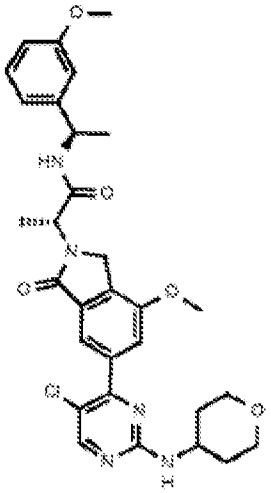
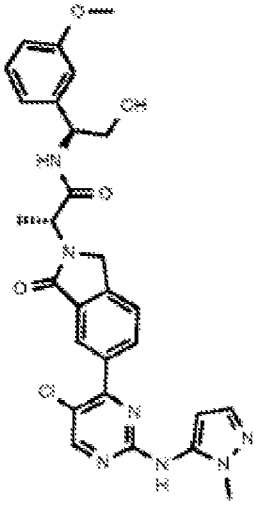
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
723		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil] acetamida	572
724		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}acetamida	566

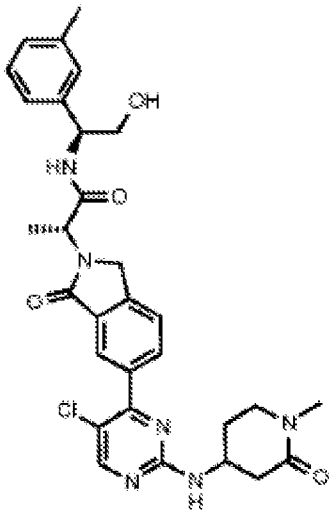
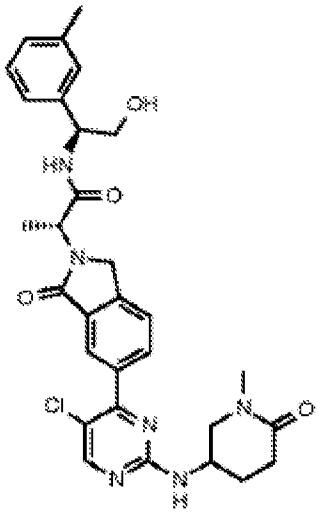
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
725		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil) acetamida	556
726		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]etil]acetamida	600

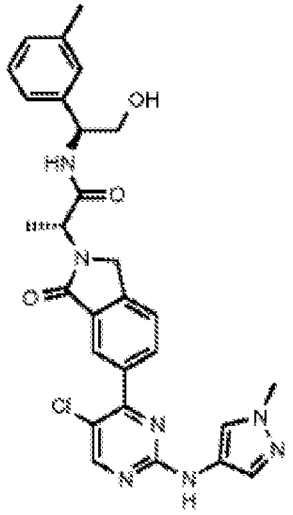
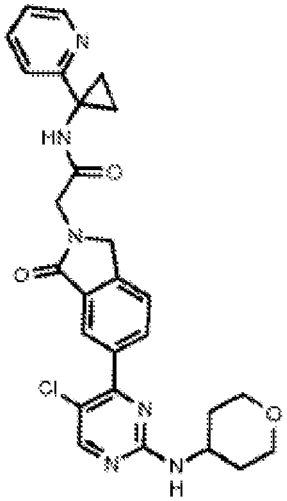
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
727		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]etil]acetamida	584
728		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida	560
729	No hay ejemplo 729		

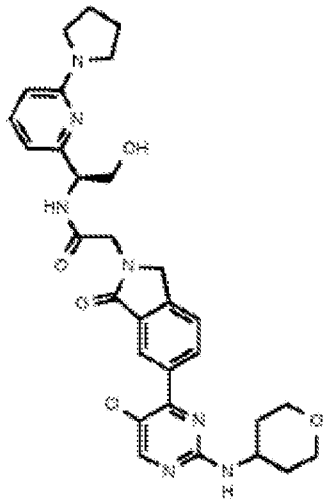
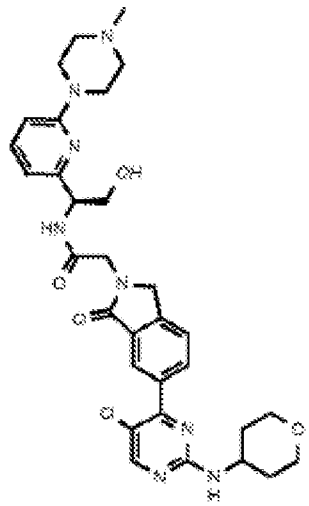
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
730		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil piperidin-4-il)fenil]etil] acetamida	619
731		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[4-(5-ciclopropil pirimidin-2-il)fenil]etil] acetamida	624

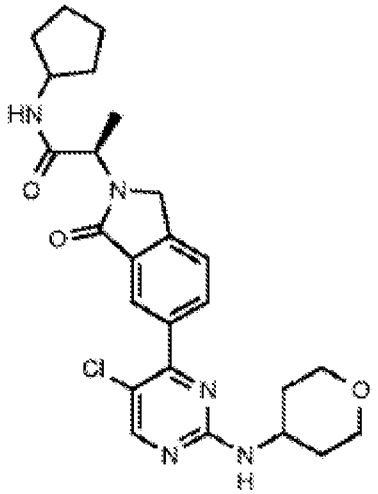
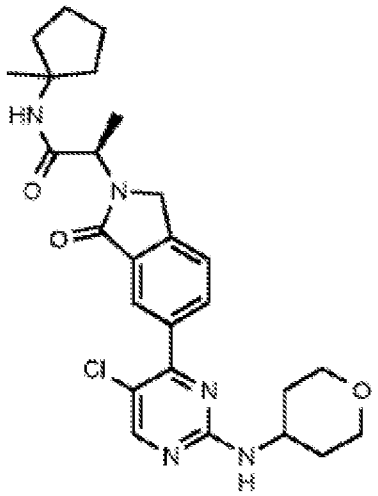
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
732		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{4-[4-(hidroximetil) pirimidin-2-il]fenil}etil] acetamida	614
733		2-(6-{5-cloro-2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]acetamida	521 [M-H]$^-$

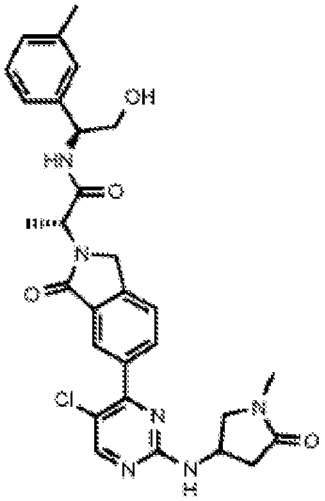
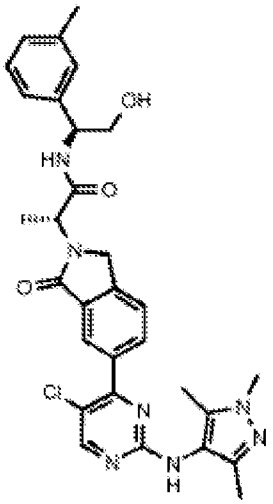
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
734		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida	580
735		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil] propanamida	562
736	No hay ejemplo 736		

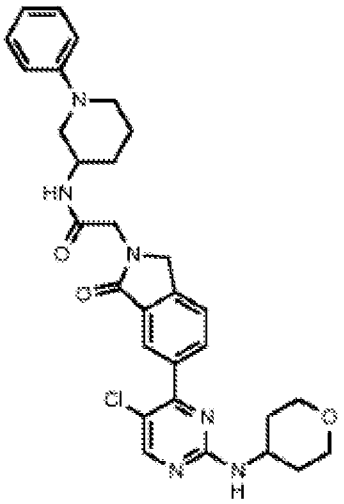
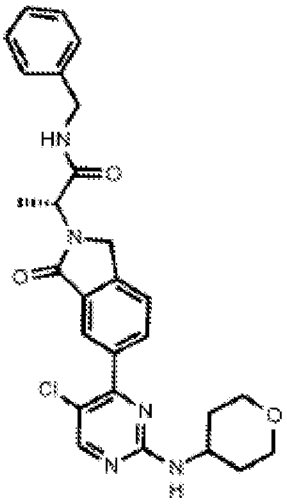
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
737		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	577
738		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	577
739	No hay ejemplo 739		

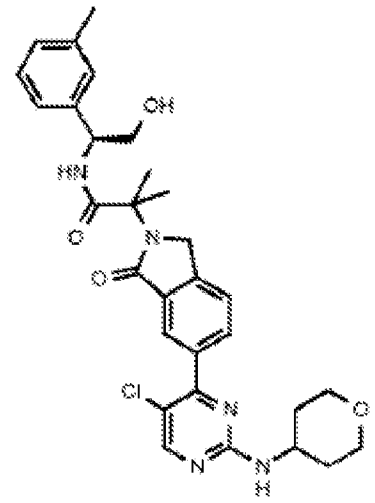
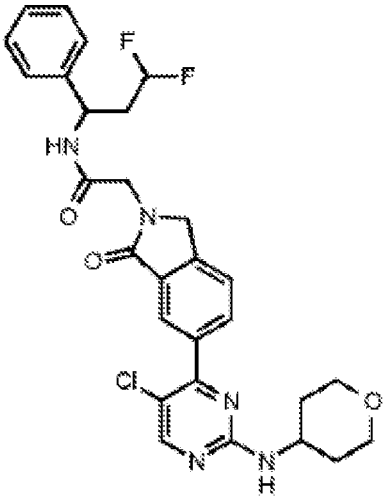
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
740		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	546
741		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piridin-2-il)ciclopropil] acetamida	519

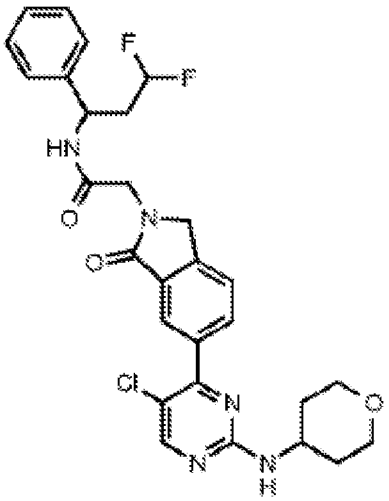
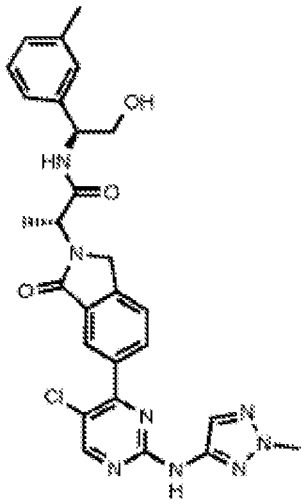
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
742		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida	592
743		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] acetamida	621

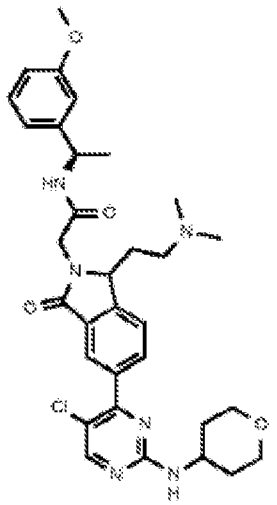
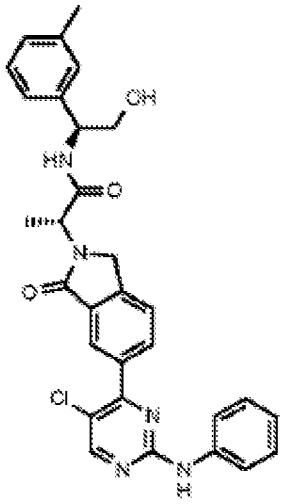
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
744		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentilpropanamida	484
745		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopentil) propanamida	498

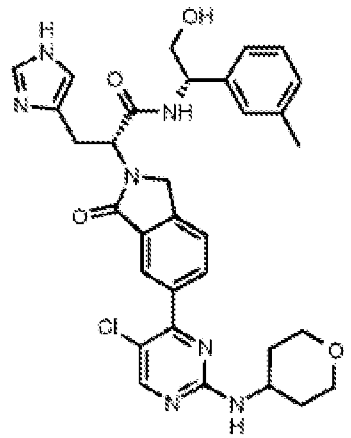
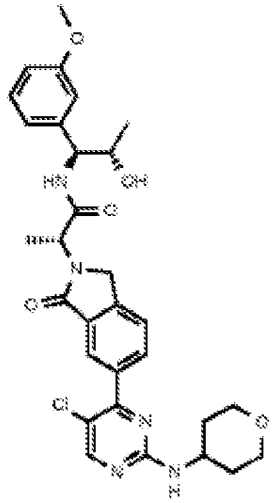
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
746		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	563
747		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	574

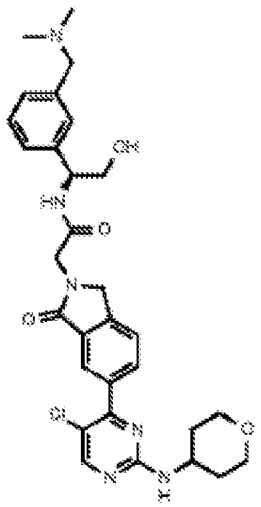
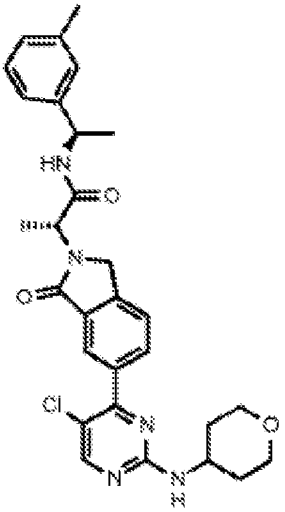
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
748		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilpiperidin-3-il)acetamida	561
749		(2R)-N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	506

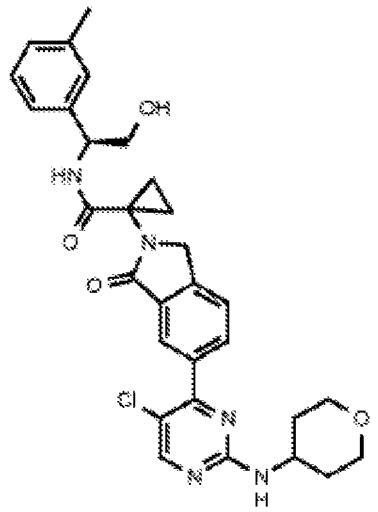
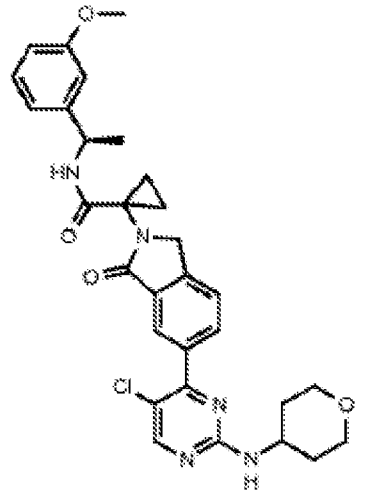
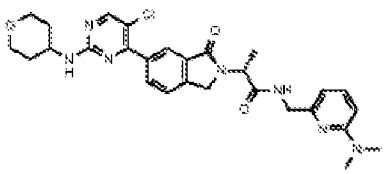
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
750		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-metilpropanamida	564
751		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil)acetamida Estereoisómero 1	556

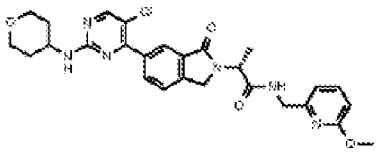
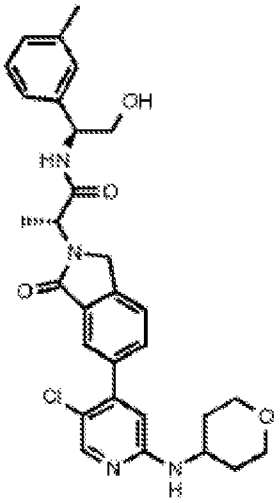
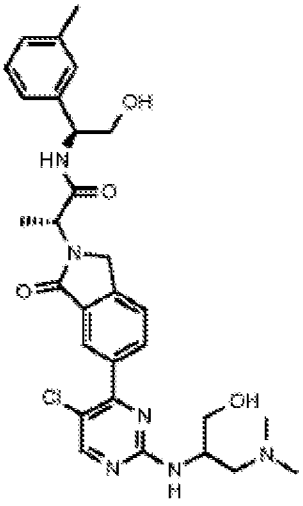
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
752		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil) acetamida Estereoisómero 2	556
753		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	547

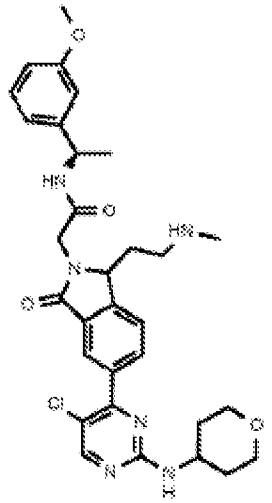
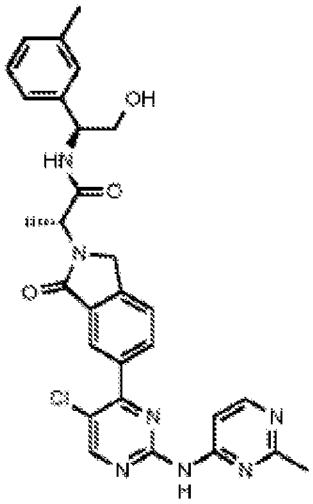
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
754		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	607
755		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida	542

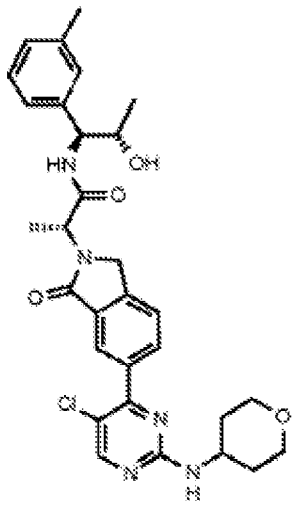
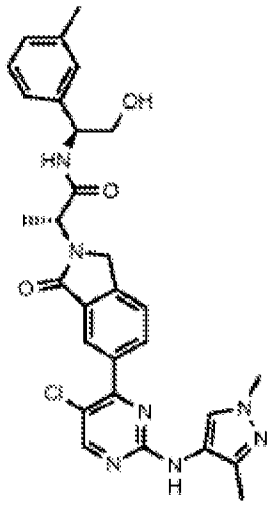
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
756		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]-3-(1H-imidazol-4-il) propanamida	616
757		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)propil]propanamida	580

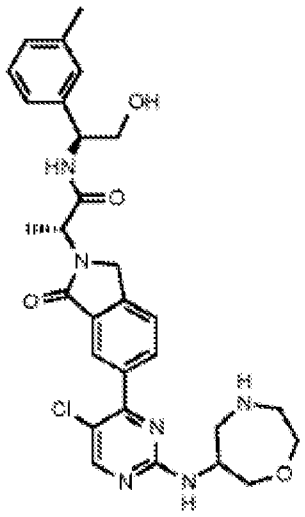
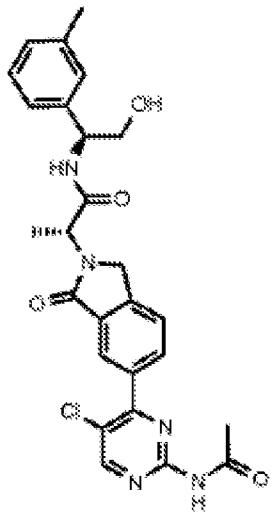
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
758		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{3-[(dimetilamino) metil]fenil}-2-hidroxietil] acetamida	579
759		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	534
760	No hay ejemplo 760		

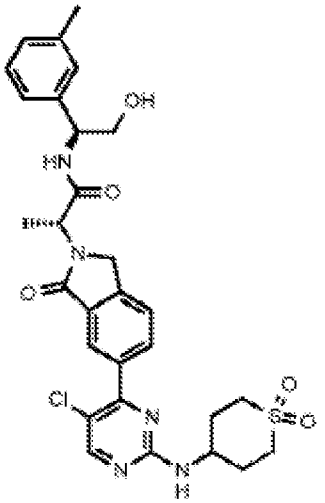
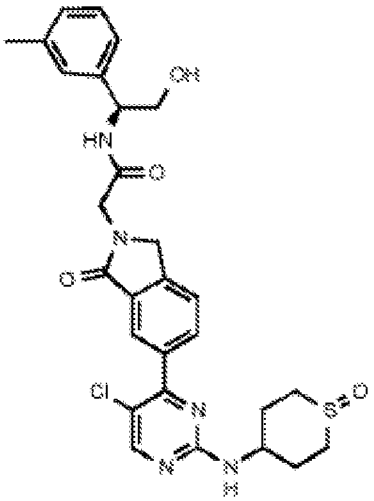
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
761		1-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]ciclopropano-1-carboxamida	562
762		1-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]ciclopropano-1-carboxamida	562
763		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil}acetamida	550

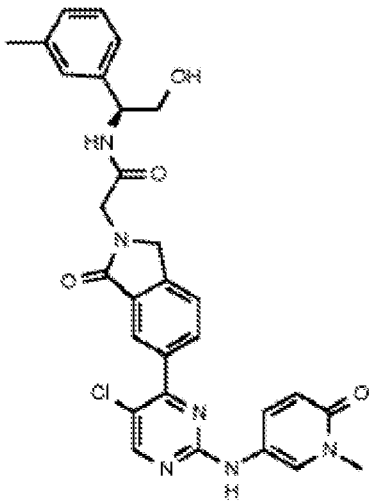
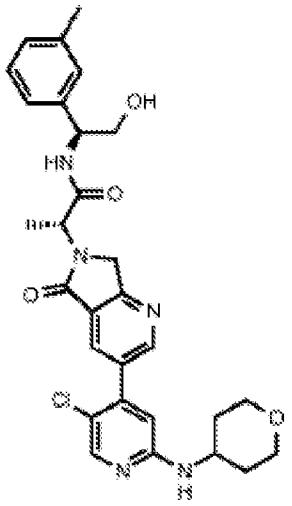
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
764		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(6-metoxipiridin-2-il)metil] acetamida	537
765		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	549
766		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[1-(dimetilamino)-3-hidroxi propan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	567

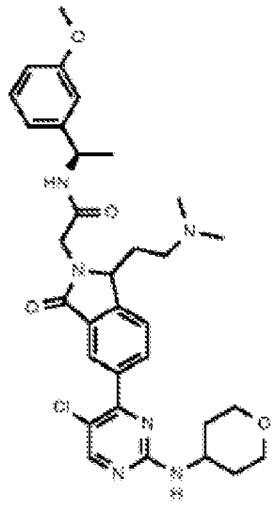
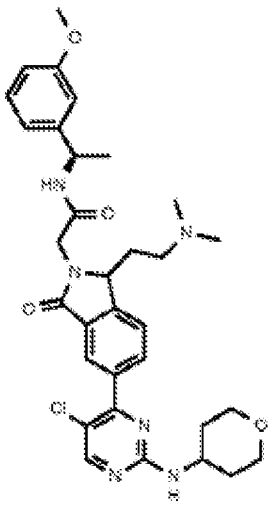
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
767		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida	593
768		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	558

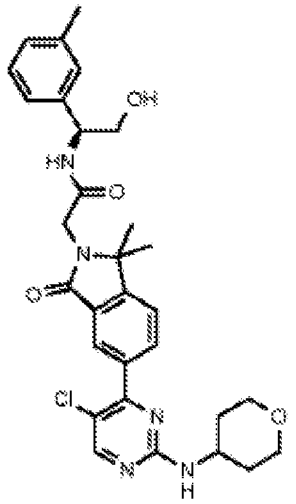
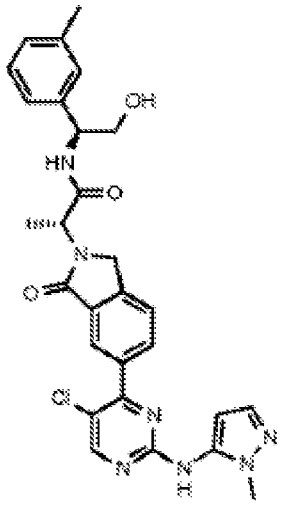
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
769		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)propil]propanamida	564
770		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	560

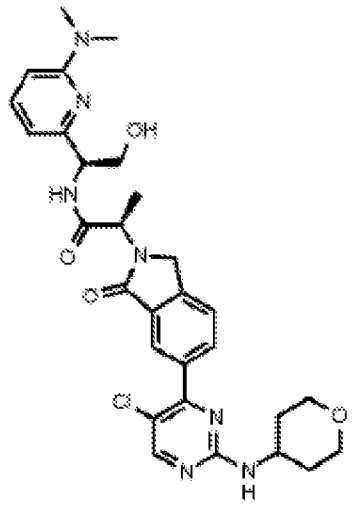
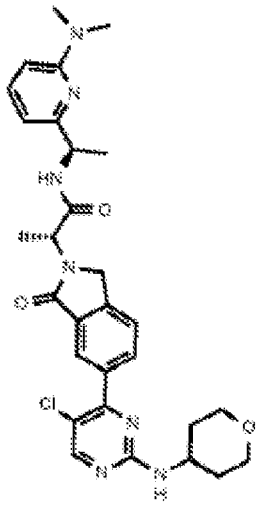
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
771		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,4-oxazepan-6-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	565
772	No hay ejemplo 772		
773		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-acetamidopirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida	508

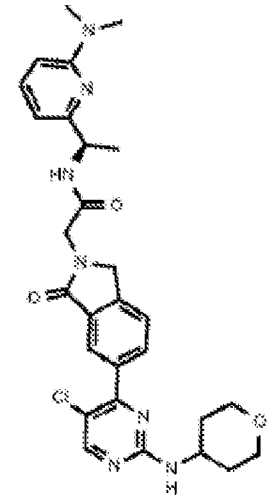
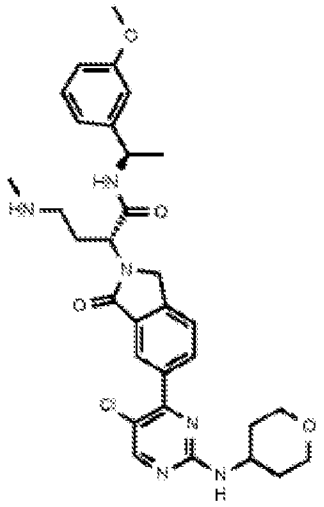
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
774		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,1-dioxo-1λ^6-tian-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida	598
775		2-(6-{5-cloro-2-[(1-oxo-1λ^4-tian-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida	568

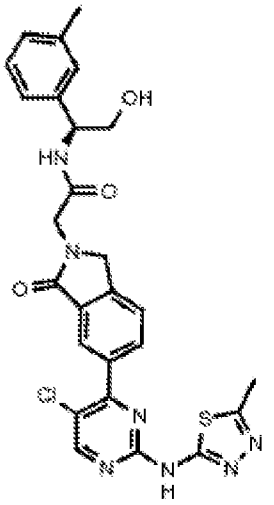
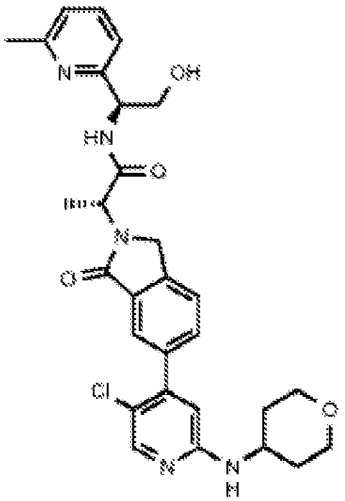
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
776		2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]acetamida	559
777		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] propanamida	550

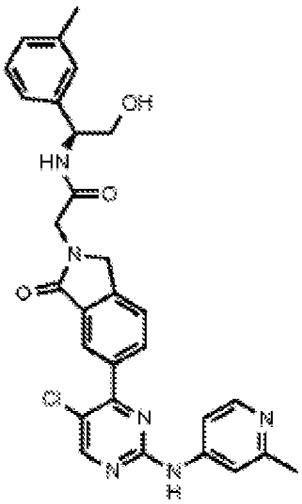
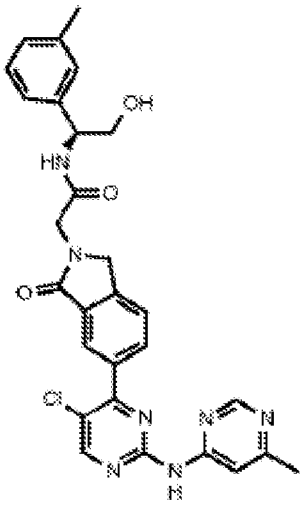
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
778		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida Estereoisómero 1	607
779		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida Estereoisómero 2	607

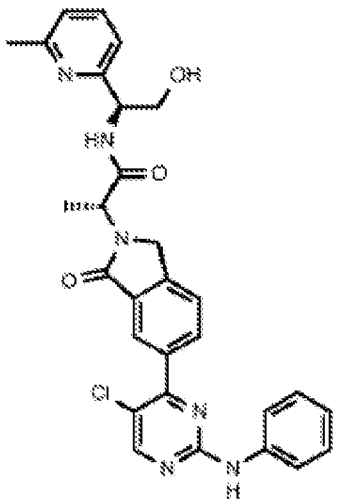
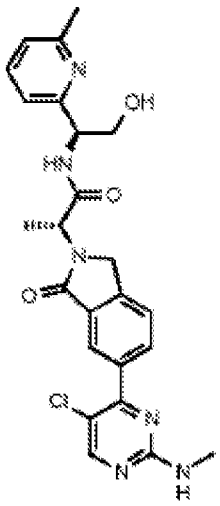
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
780		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] acetamida	564
781		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	546

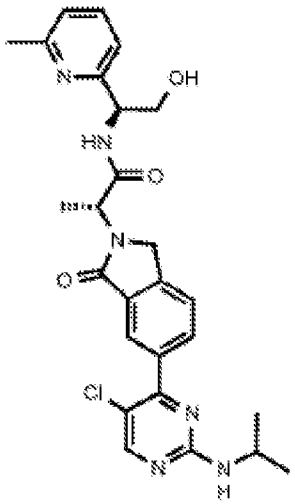
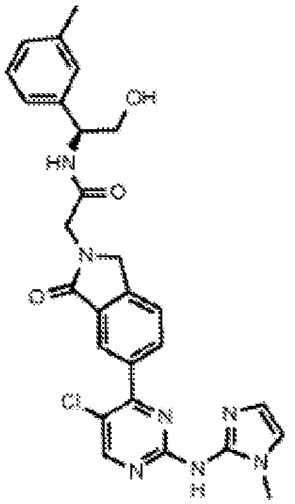
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
782		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	580
783		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil]propanamida	564

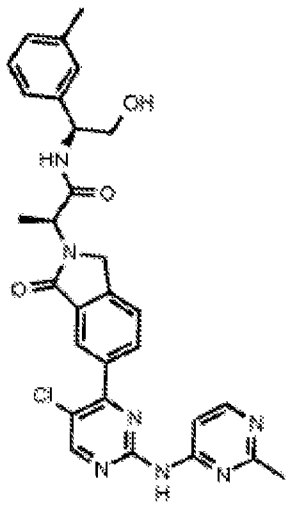
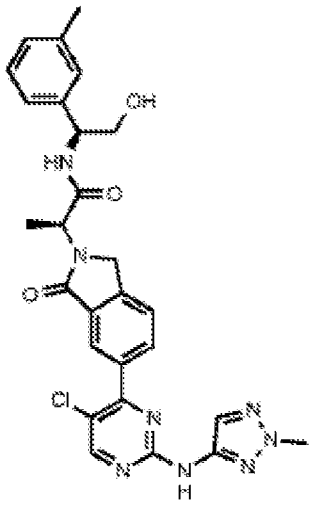
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
784		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil]acetamida	550 $[M-H]^+$
785		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(metilamino)butanamida	593

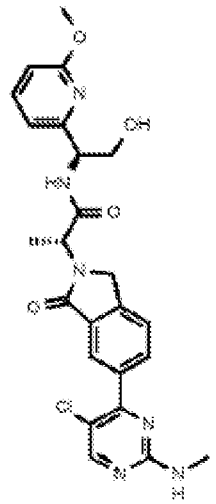
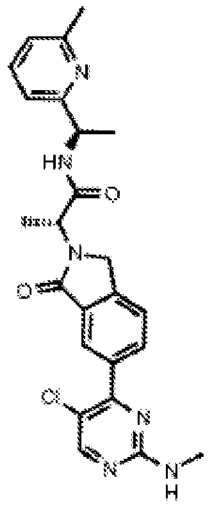
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
786		2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi -1-(3-metilfenil) etil]acetamida	550
787		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metil piridin-2-il)etil] propanamida	550

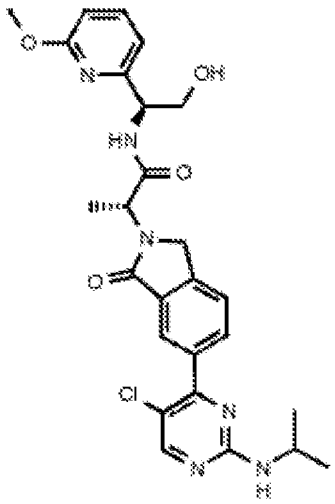
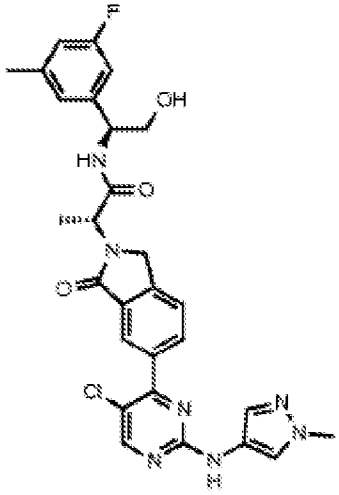
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
788		2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]acetamida	543
789		2-(6-{5-cloro-2-[(6-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida	544

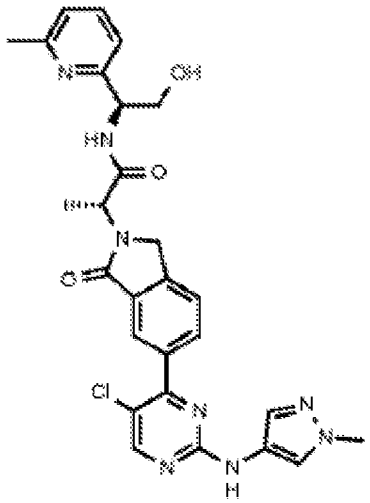
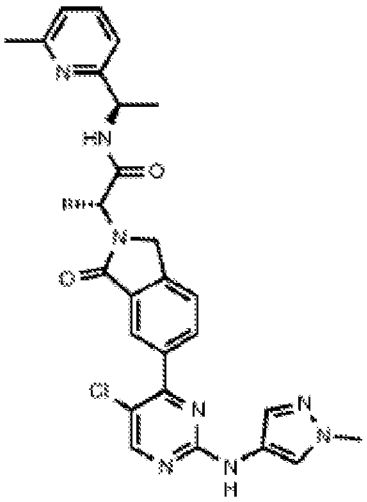
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
790		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	543
791		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	481

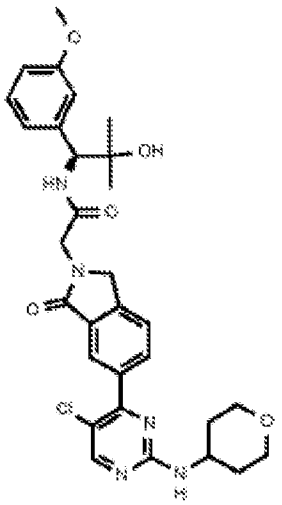
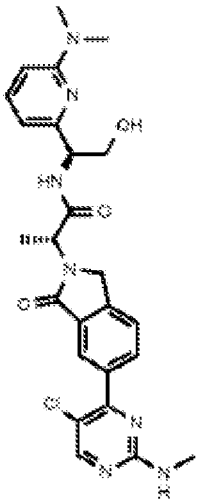
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
792		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	509
793		2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] acetamida	532

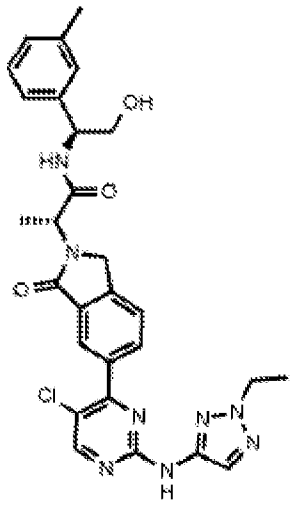
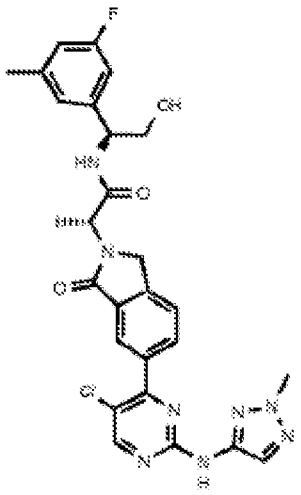
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
794		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida	558
795		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida	547

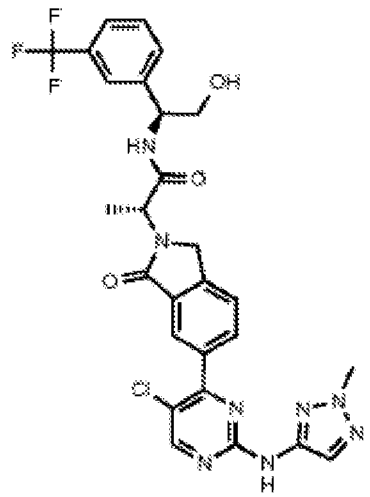
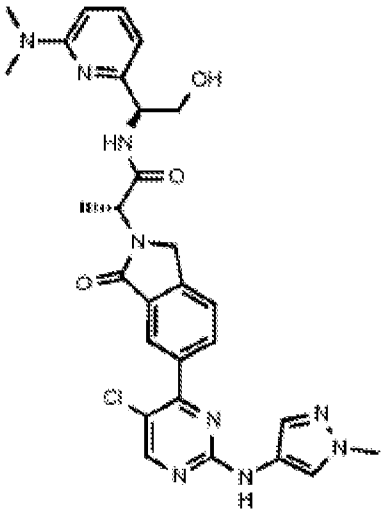
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
796		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiriditin-2-il)etil] propanamida	497
797		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida	465

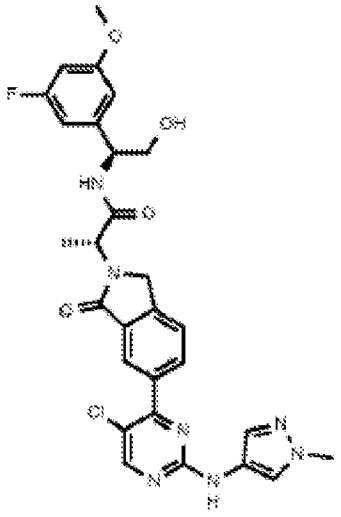
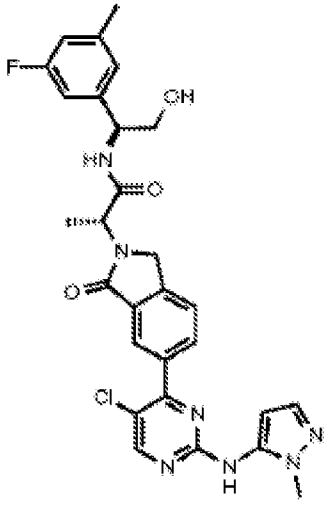
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
798		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil] propanamida	525
799		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	564

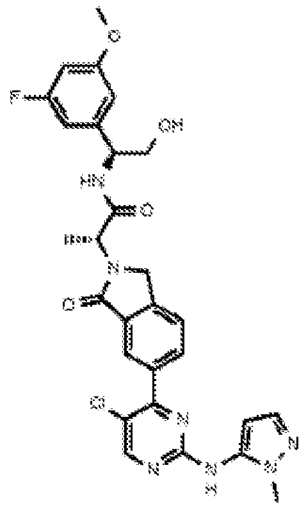
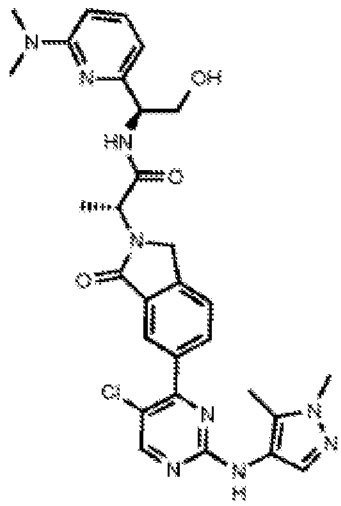
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
800		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metil piridin-2-il)etil] propanamida	547
801		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il) etil]propanamida	531

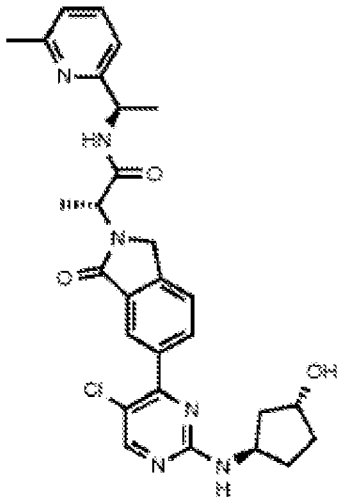
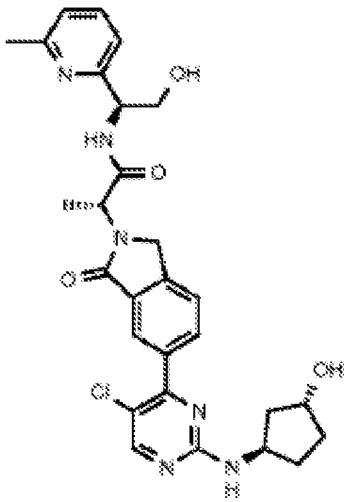
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
802		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil] acetamida	580
803		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-[6-(dimetil amino)piridin-2-il]-2-hidroxi etil]propanamida	510

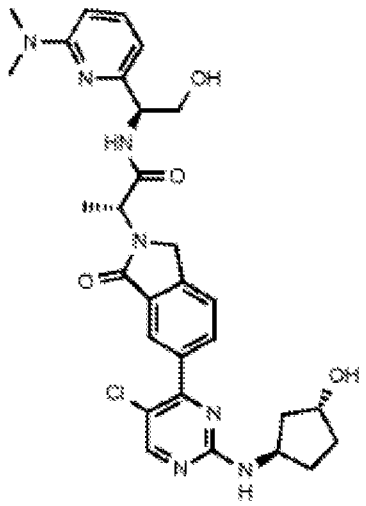
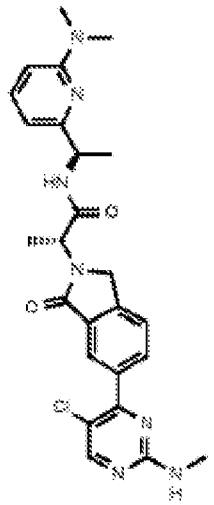
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
804		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida	561
805		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	565

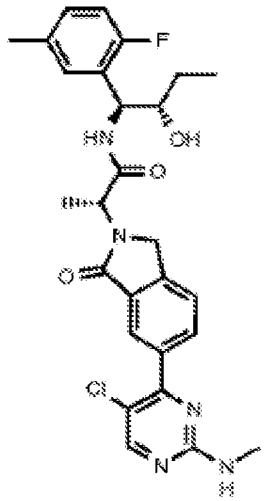
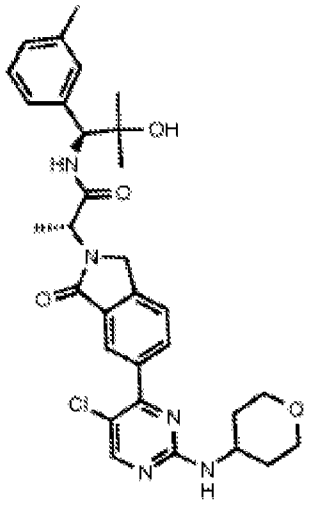
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
806		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida	599
807	No hay ejemplo 807		
808		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	576

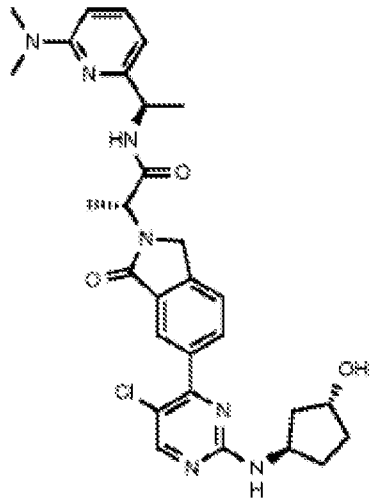
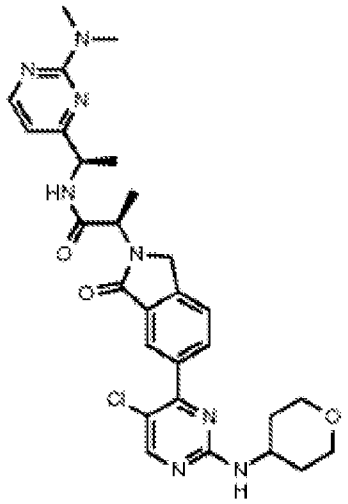
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
809		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil] propanamida	580
810		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	564

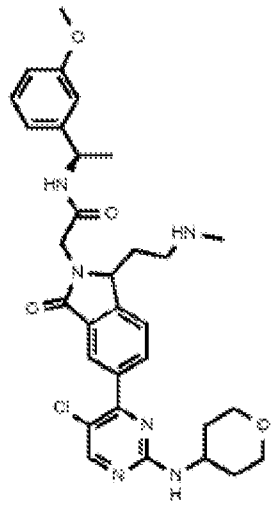
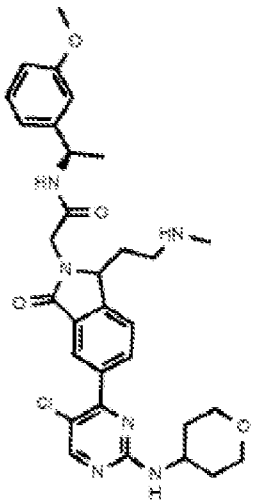
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
811		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	580
812		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	590

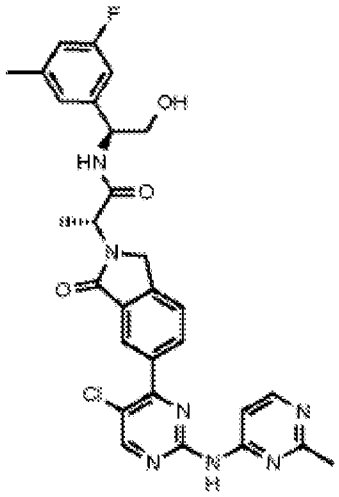
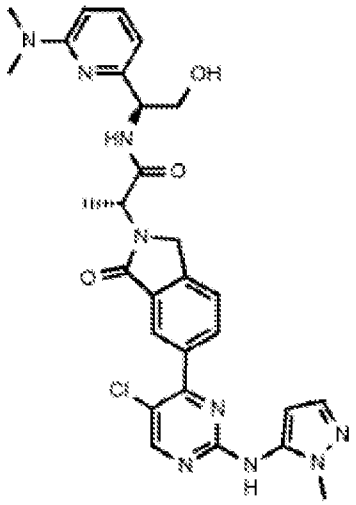
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
813		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	535
814		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin -2-il)etil] propanamida	551

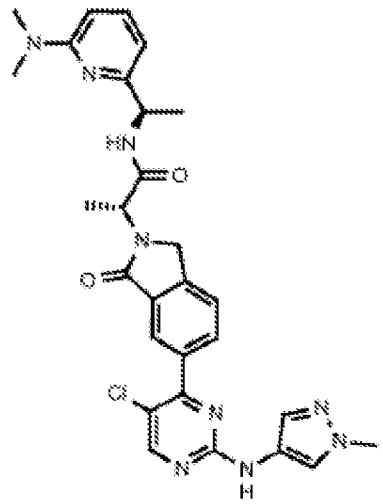
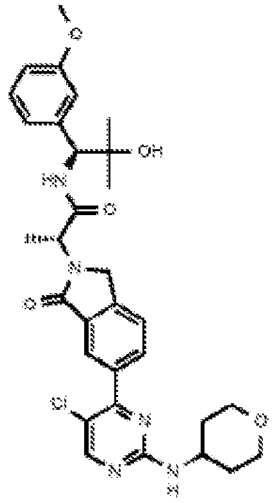
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
815		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	580
816		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-[6-(dimetil amino)piridin-2-il]etil] propanamida	494

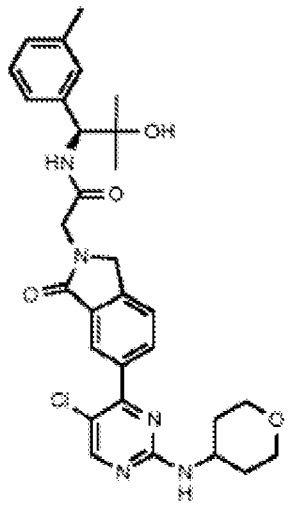
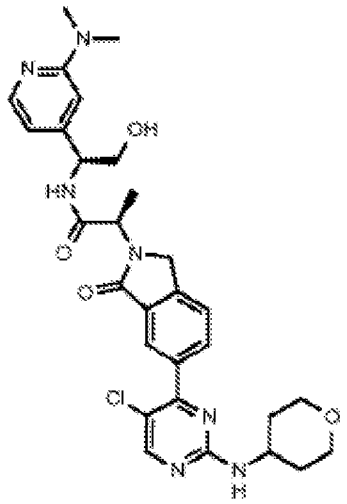
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
817		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil] propanamida	526
818		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-(3-metilfenil)propil] propanamida	578

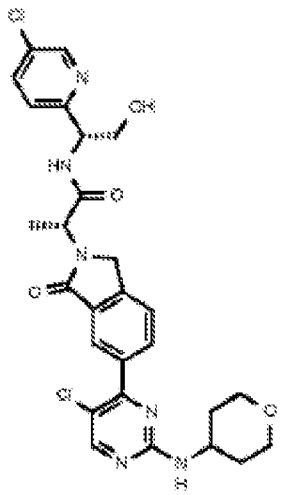
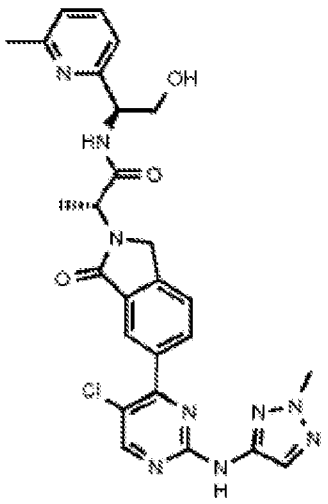
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
819		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclo pentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(dimetil amino)piridin-2-il]etil] propanamida	564
820		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetil amino)pirimidin-4-il]etil] propanamida	565

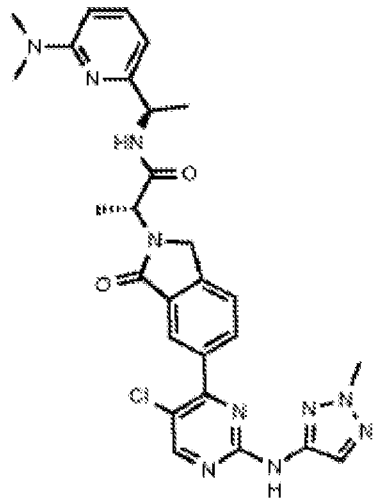
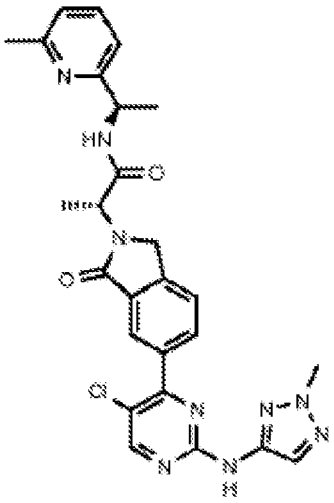
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
821		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida Estereoisómero 1	593
822		2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil] acetamida Estereoisómero 2	593

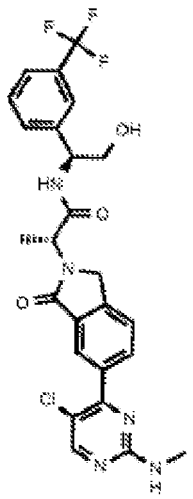
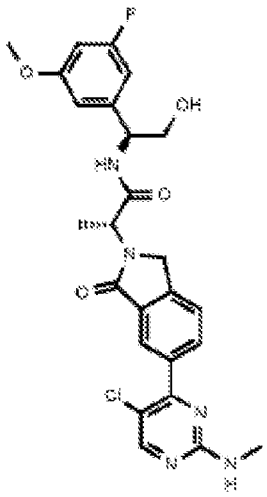
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
823		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil) -2-hidroxietil] propanamida	576
824		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	576

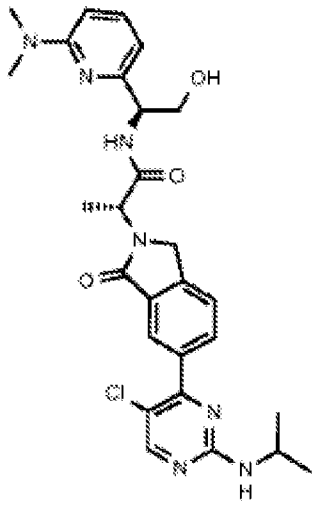
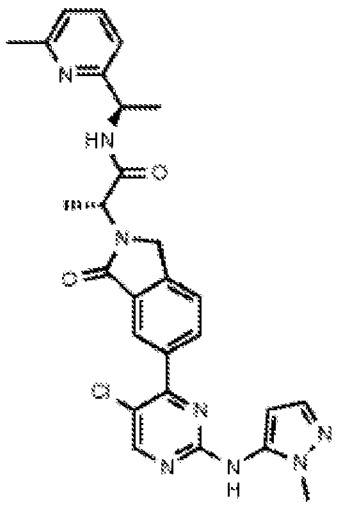
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
825		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil] propanamida	560
826		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil] propanamida	594

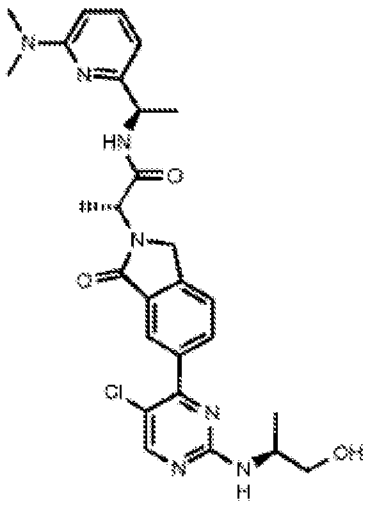
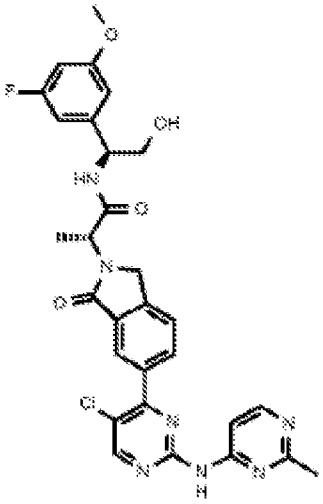
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
827		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-(3-metilfenil)propil] acetamida	564
828		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetil amino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida	580

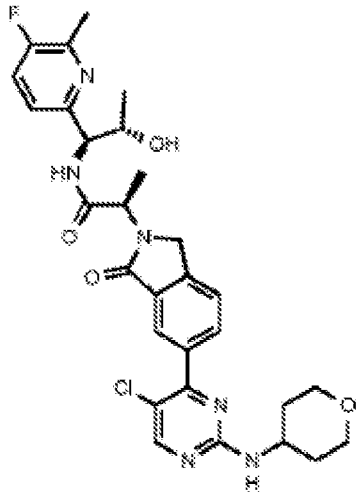
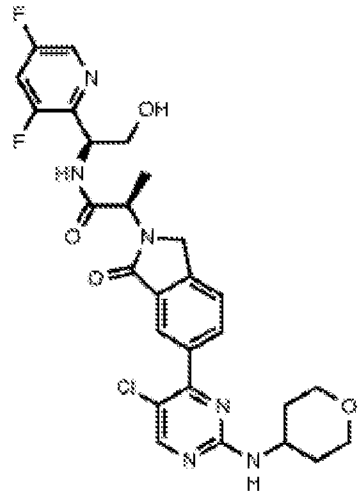
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
829		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro piridin-2-il)-2-hidroxietil] propanamida	571
830		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	548

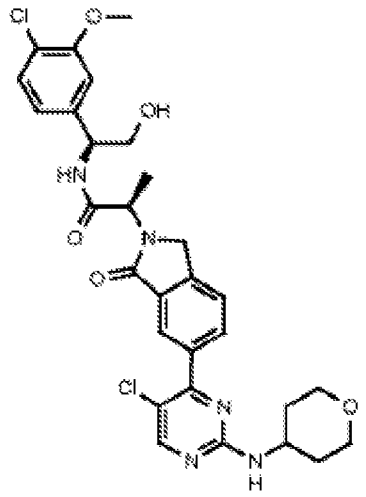
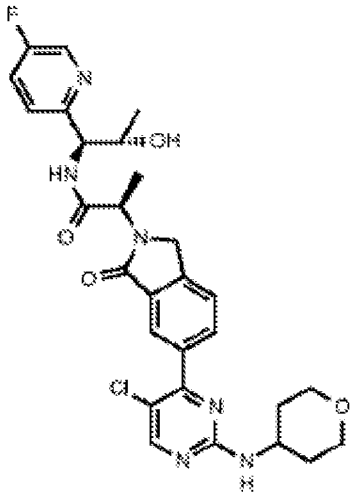
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
831		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetil amino)piridin-2-il]etil] propanamida	561
832		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metil piridin-2-il)etil]propanamida	532

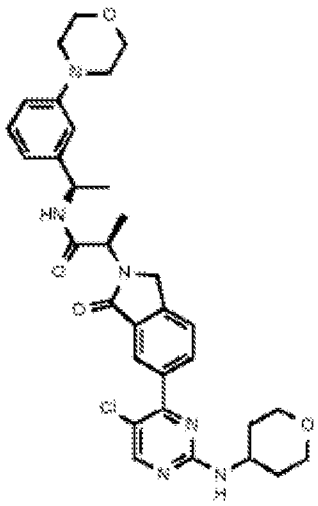
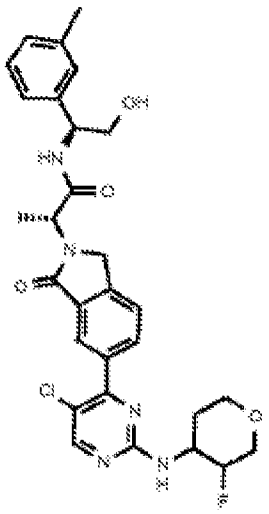
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
833		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida	534
834		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	514

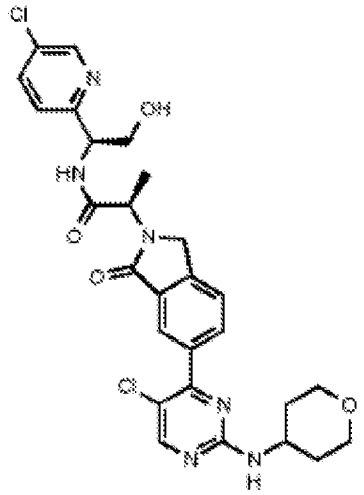
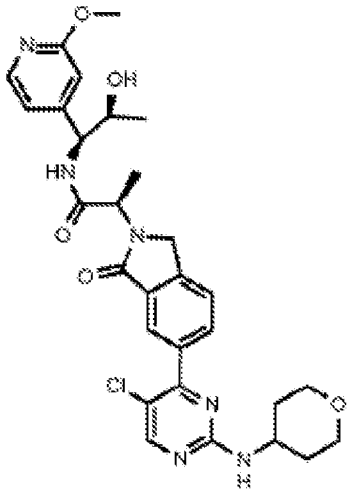
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
835		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	538
836		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il) etil]propanamida	531

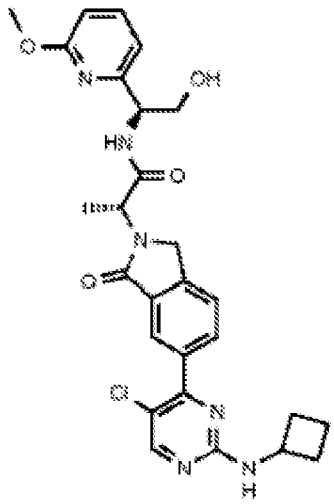
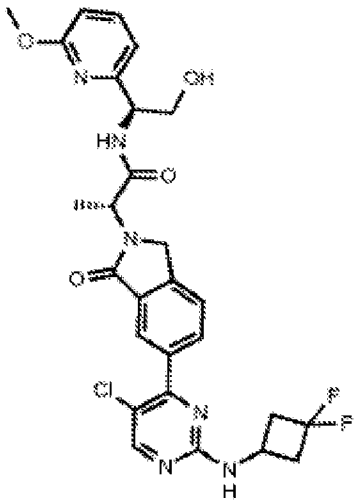
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
837		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil] propanamida	538
838		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil] propanamida	592

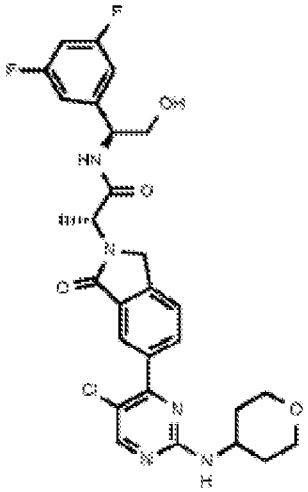
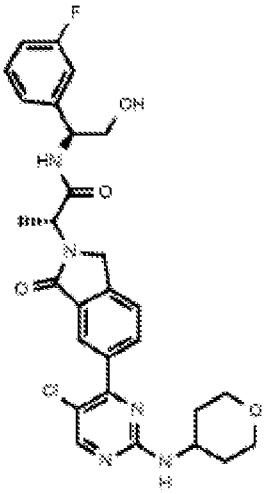
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
839		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxi propil]propanamida	583
840		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3,5-difluoro piridin-2-il)-2-hidroxietil] propanamida	573

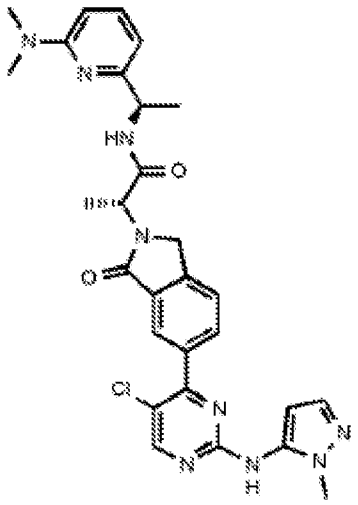
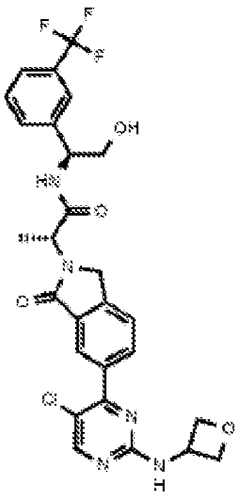
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
841		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	600
842		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxipropil]propanamida	567 [M-H]$^-$

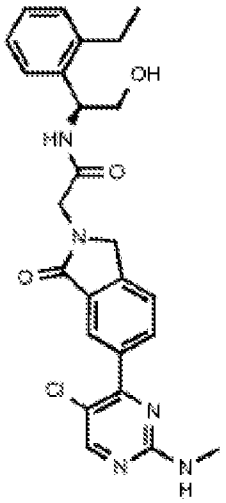
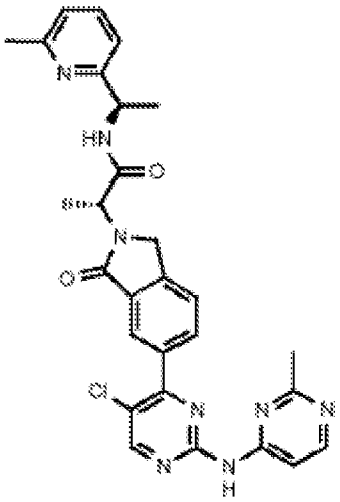
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
843		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil] etil]propanamida	605
844		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluoro oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil] propanamida	568
845	No hay ejemplo 845		

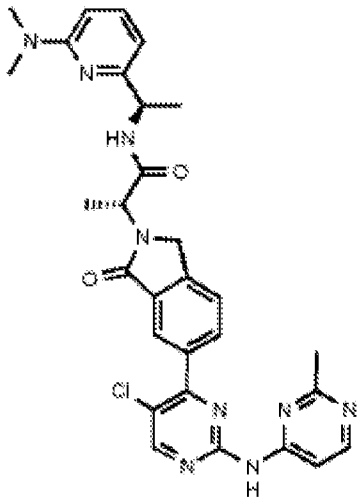
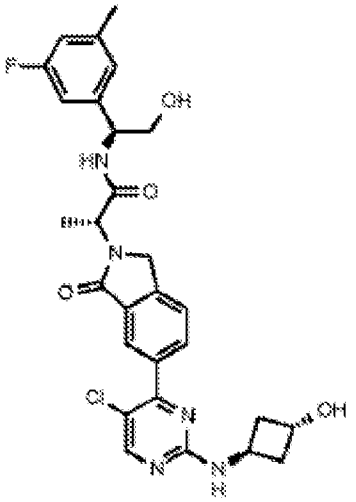
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
846		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxi etil]propanamida	569 $[M-H]^-$
847		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi piridin-4-il)propil]propanamida	581

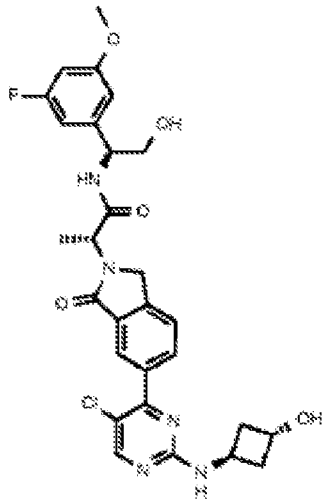
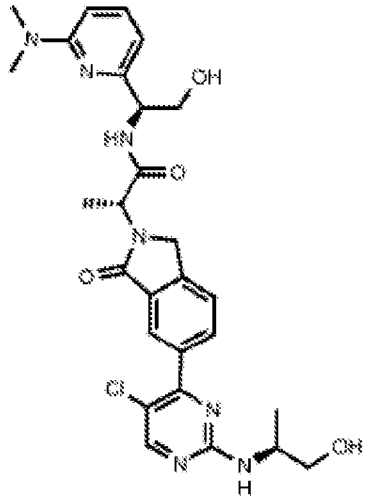
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
848		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(ciclobutil amino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida	537
849		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil] propanamida	573

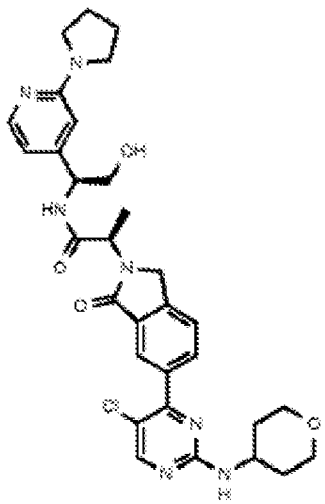
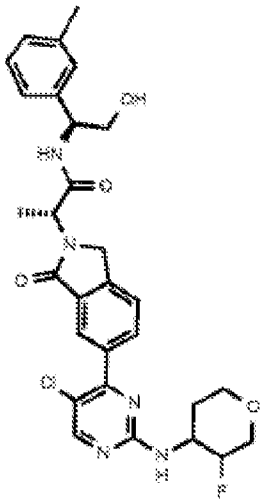
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
850		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida	572
851		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	554

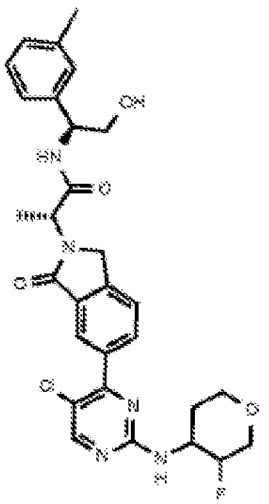
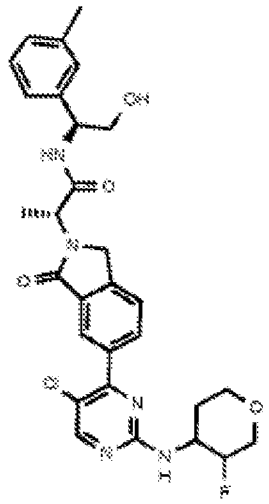
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
852		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil]propanamida	560
853		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] propanamida	576

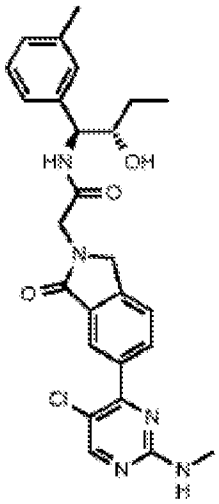
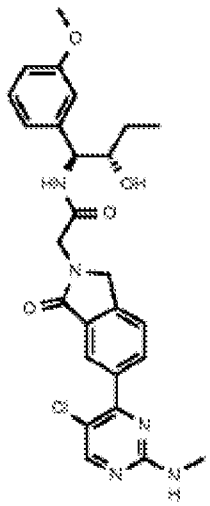
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
854		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(2-etilfenil)-2-hidroxi etil]acetamida	480
855		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il) etil] propanamida	543

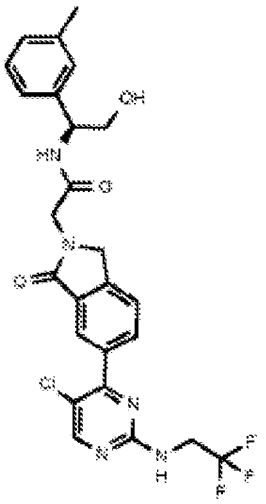
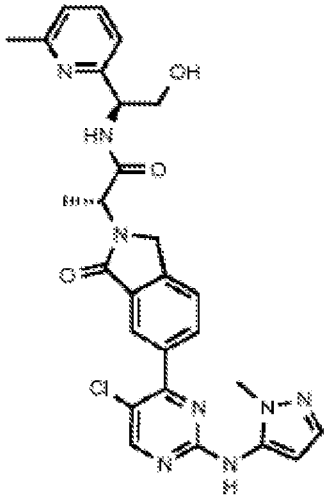
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
856		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]etil]propanamida	572
857		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	554

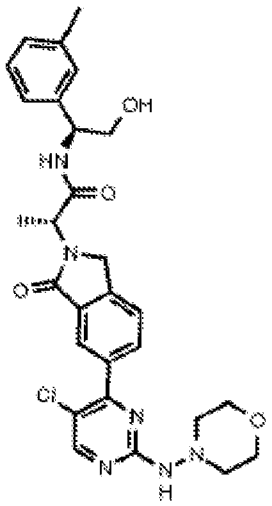
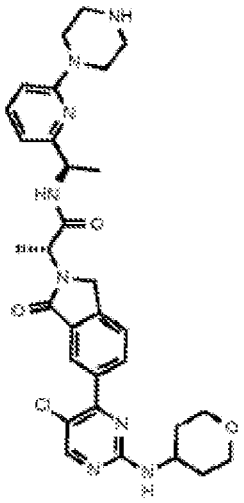
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
858		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil] propanamida	570
859		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	554

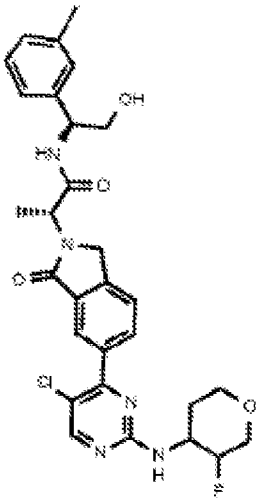
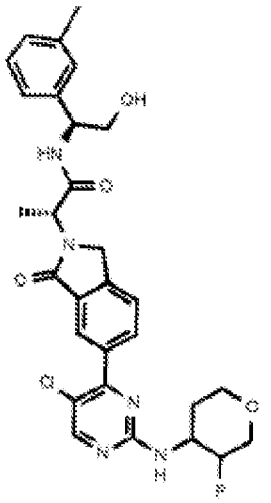
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
860		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]etil] propanamida	606
861		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida Estereoisómero 1	568

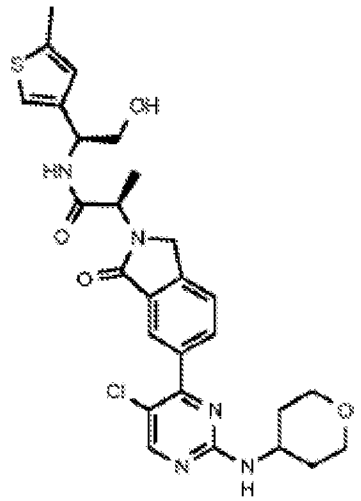
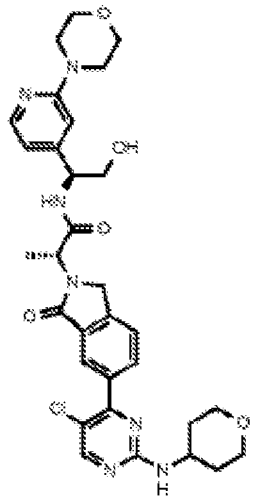
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
862		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida Estereoisómero 2	568
863		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil)etil]propanamida Estereoisómero 3	568

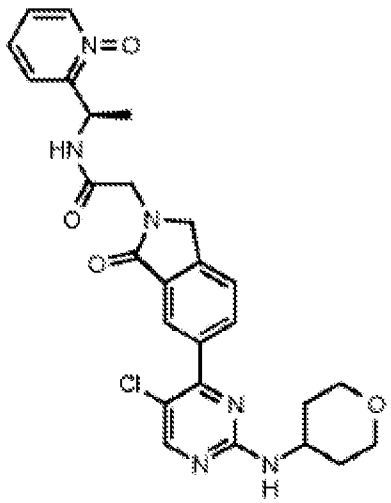
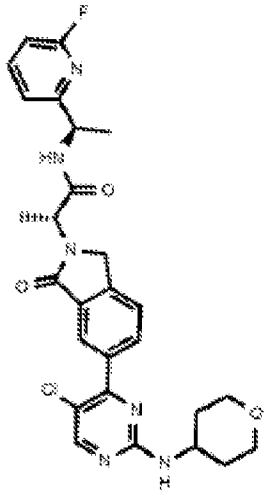
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
864		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)butil] acetamida	494
865		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)butil] acetamida	510

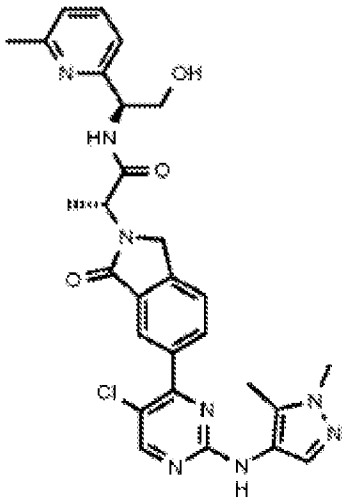
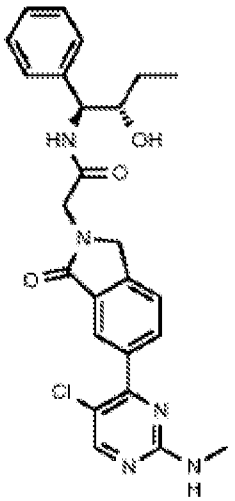
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
866		2-(6-{5-cloro-2-[(2,2,2-trifluoro etil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil] acetamida	534
867		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil] propanamida	547

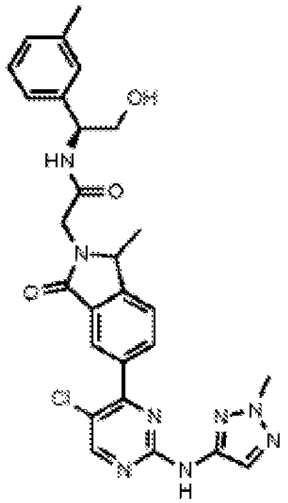
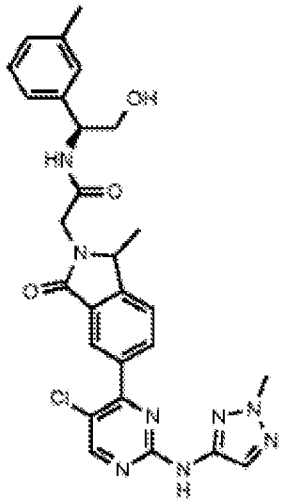
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
868		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida	551
869		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	605

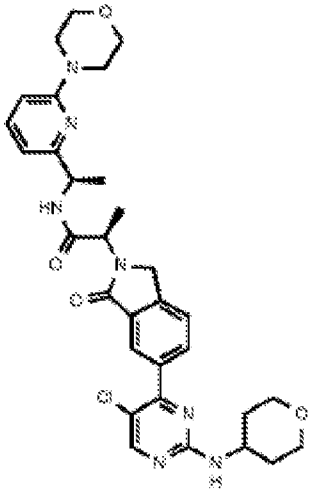
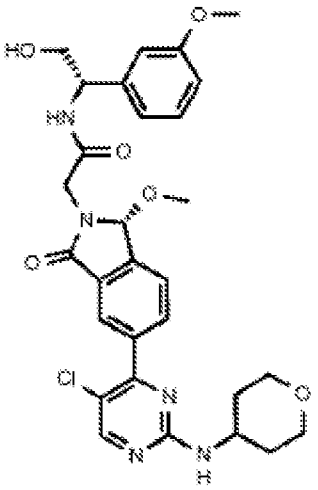
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
870		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluoro oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metil fenil) etil]propanamida Estereoisómero 1	566 $[M-H]^-$
871		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluoro oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil) etil]propanamida Estereoisómero 2	566 $[M-H]^-$

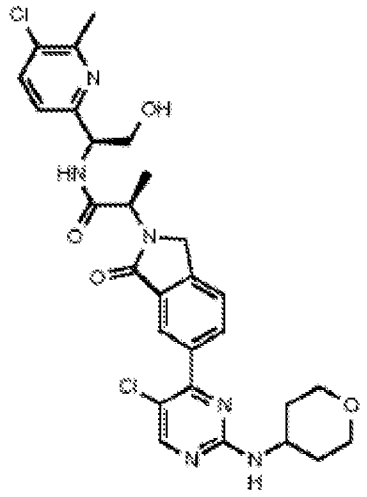
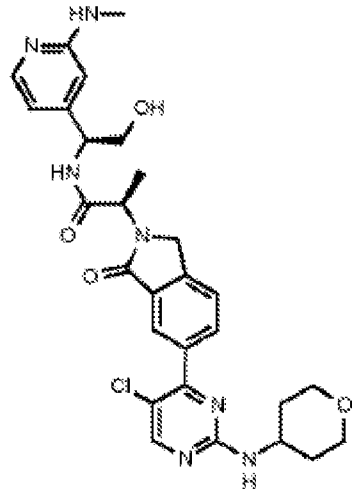
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
872		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil] propanamida	554 $[M-H]^-$
873		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil] propanamida	622
874		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(1-oxo-1λ5-piridin-2-il)etil] acetamida	523

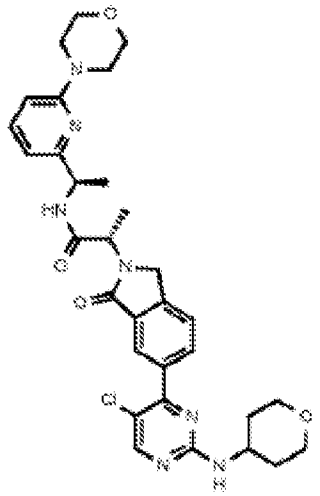
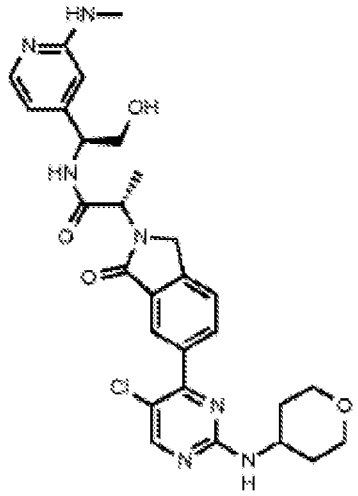
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
			
875		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-fluoropiridin-2-1l)etil] propanamida	539

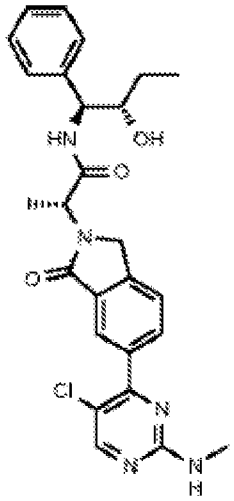
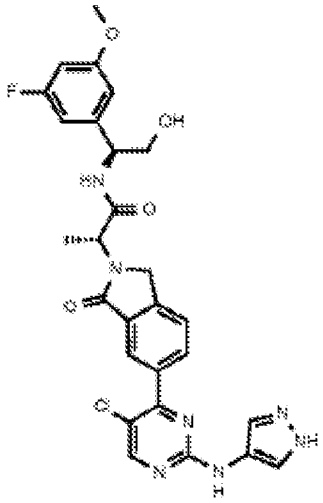
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
876		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metil piridin-2-il)etil]propanamida	561
877		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]acetamida	480

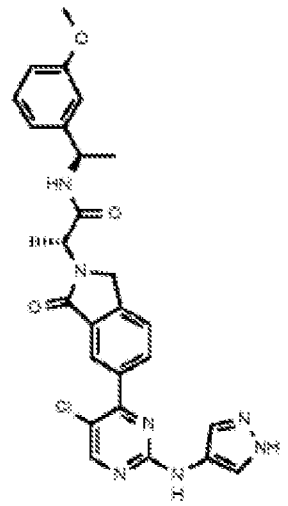
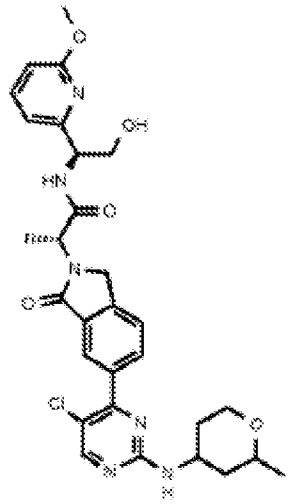
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
878		2-(5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida Estereoisómero 1	547
879		2-(5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida Estereoisómero 2	547

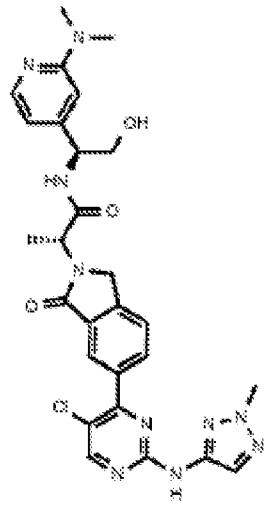
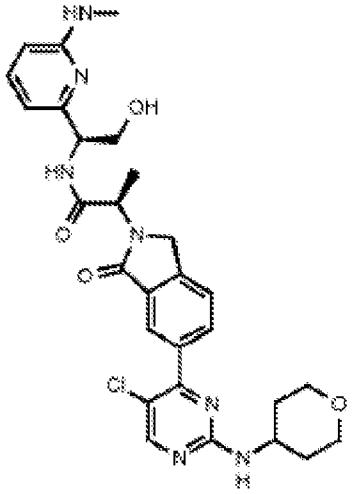
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
880		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etil] propanamida	606
881		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida	580 [M-H]$^-$

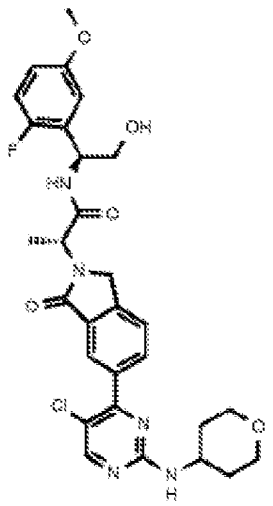
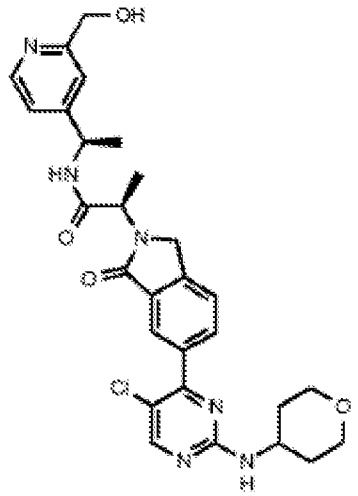
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
882		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxietil] propanamida	585
883		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida	566

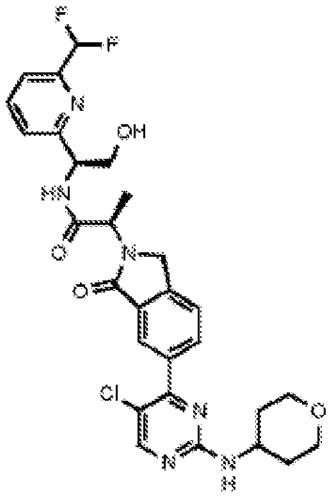
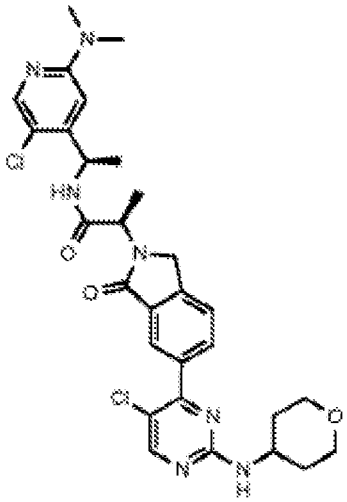
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
884		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etil] propanamida	606
885		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida	566

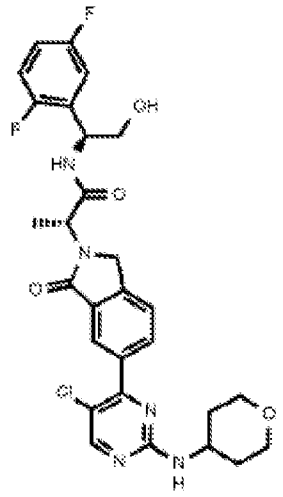
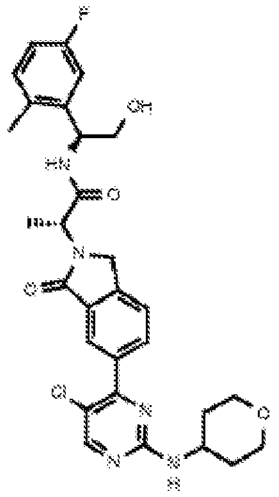
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
886		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]propanamida	494
887		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	566

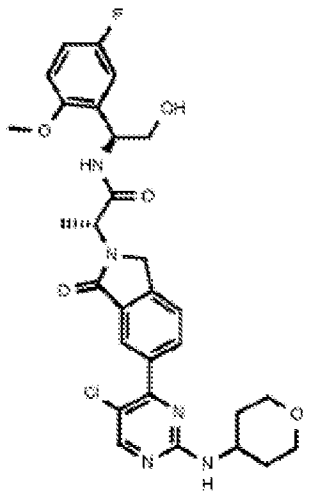
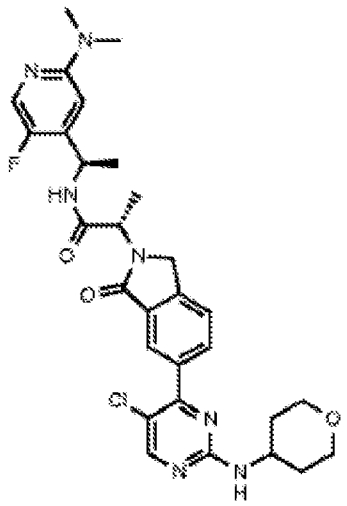
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
888		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida	532
889		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida	581

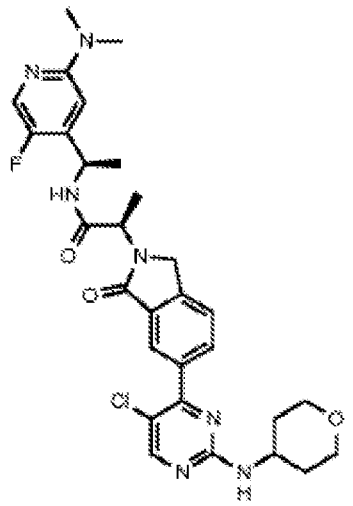
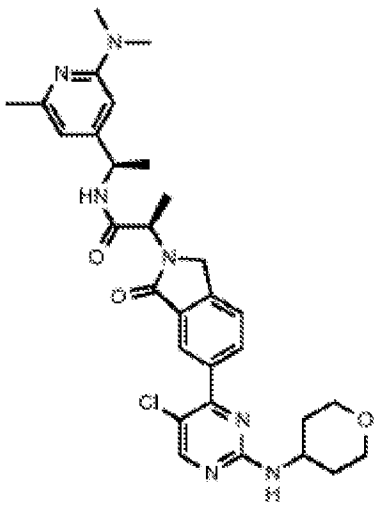
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
890		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida	577
891		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(metilamino)piridin-2-il]etil]propanamida	566

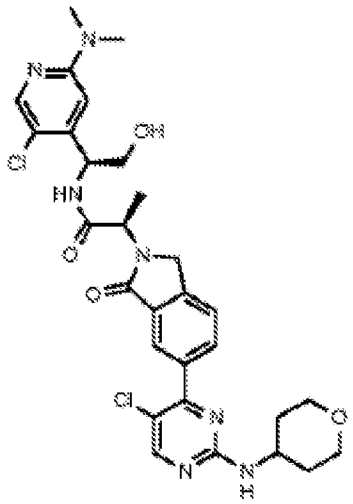
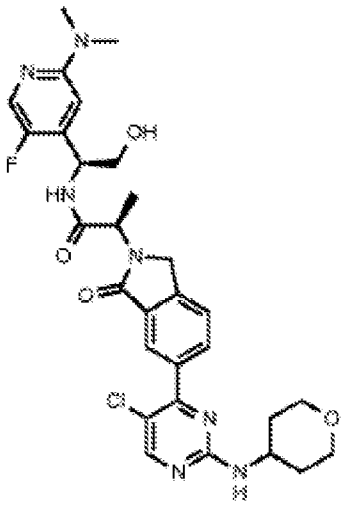
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
892		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	584
893		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]etil] propanamida	551

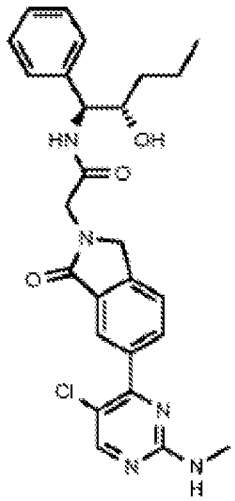
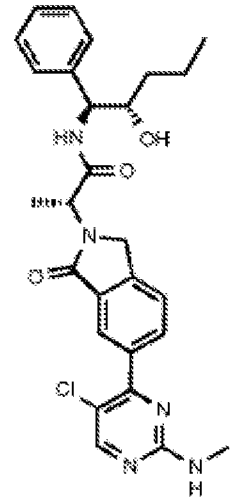
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
894		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-il]-2-hidroxi etil]propanamida	587
895		(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(dimetil amino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	598

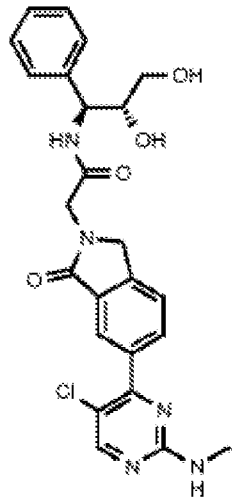
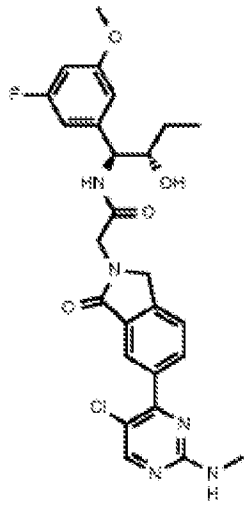
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
896		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	572
897		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxietil] propanamida	568

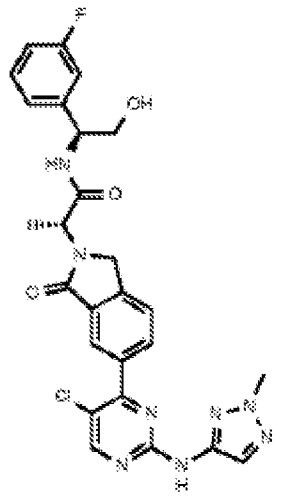
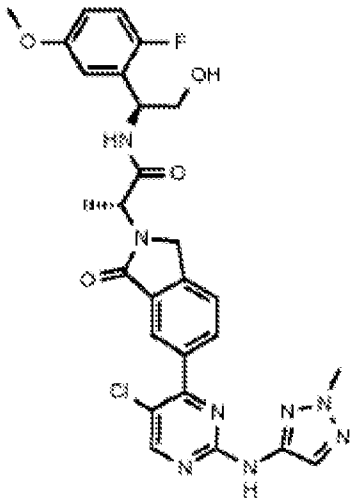
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
898		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	584
899		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]etil]propanamida	582

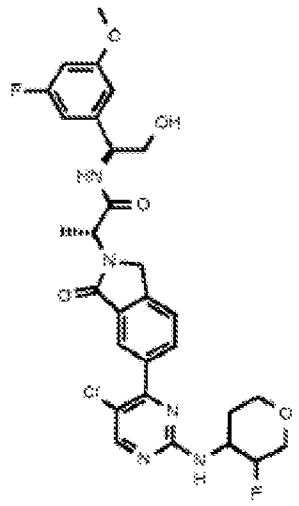
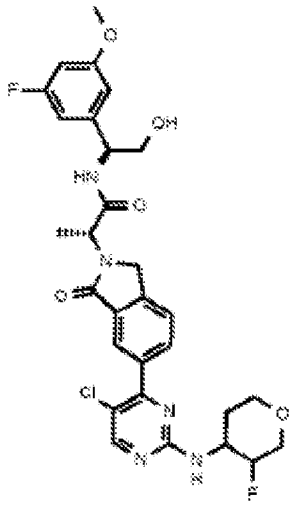
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
900		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]etil]propanamida	582
901		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-4-il]etil]propanamida	578

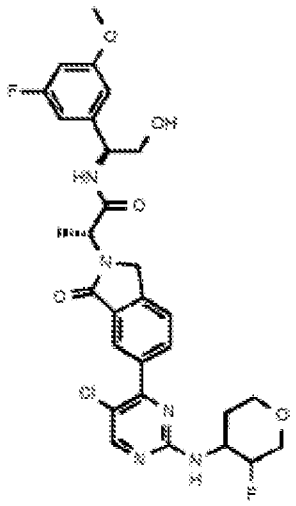
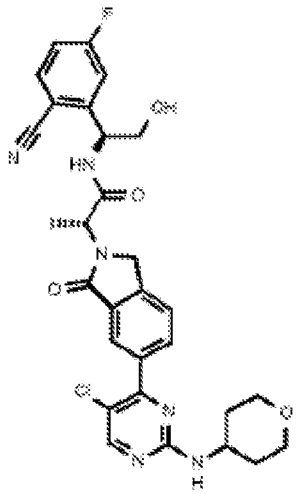
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
902		(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(dimetil amino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	614
903		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida	598

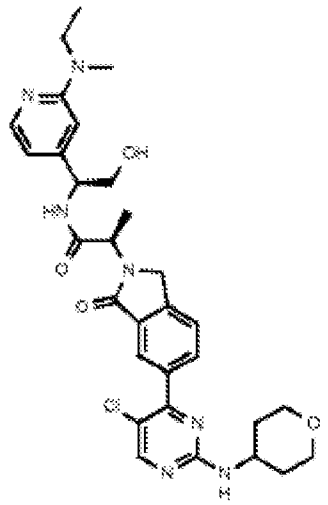
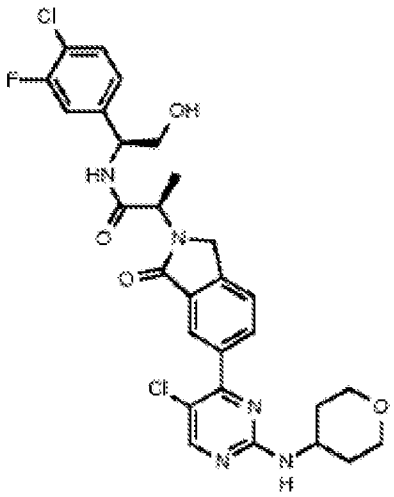
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
904		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpentil]acetamida	494
905		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpentil]propanamida	508

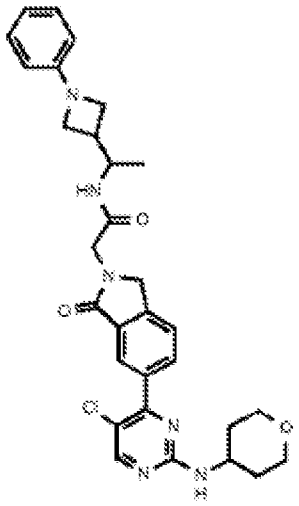
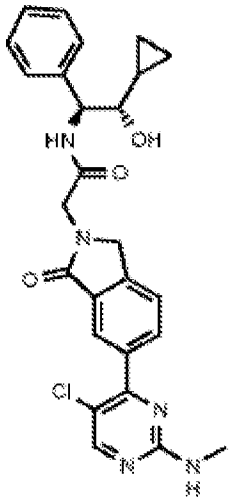
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
906		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]acetamida	482
907		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxibutil]acetamida	528

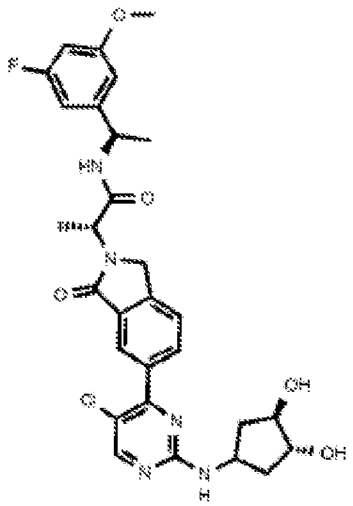
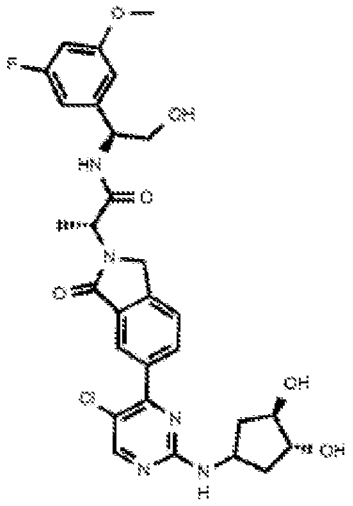
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
908		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida	551
909		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	581

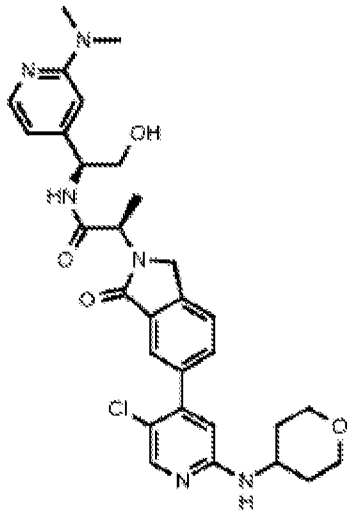
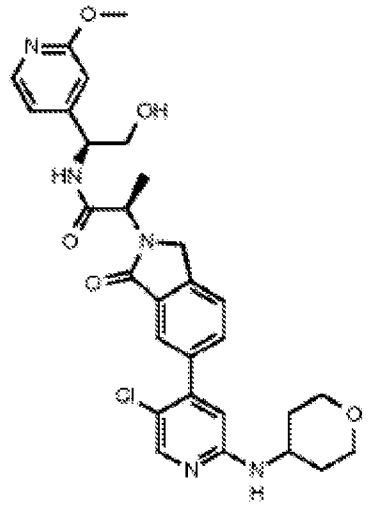
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
910		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	600 $[M-H]^-$
911		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida Estereoisómero 1	602 [M+H]+

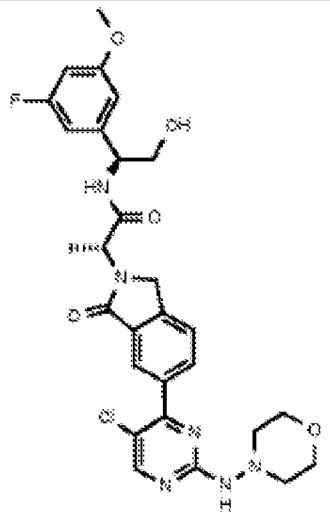
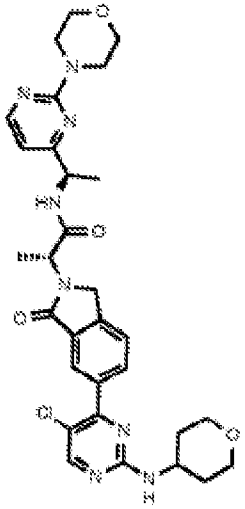
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
912		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida Estereoisómero 2	600 $[M-H]^-$
913		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-ciano-5-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	577 $[M-H]^-$

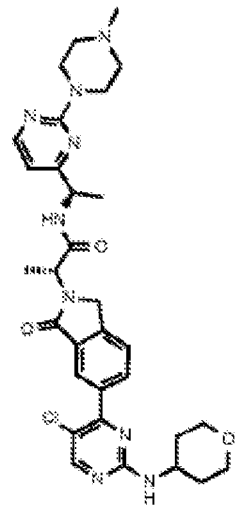
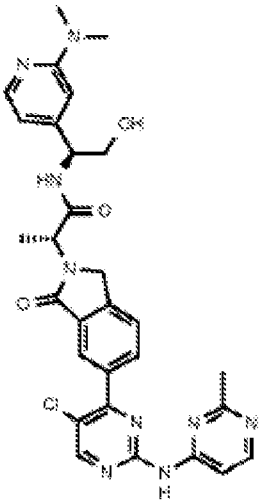
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
914		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{2-[etil(metil)amino]piriidin-4-il}-2-hidroxietil]propanamida	594
915		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	588

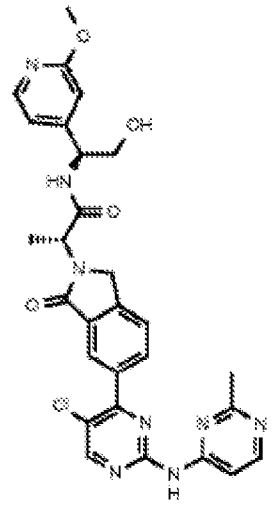
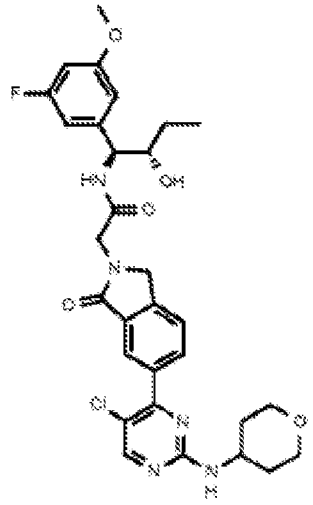
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
916		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-fenilazetidin-3-il)etil]acetamida	561
917		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-ciclo propil-2-hidroxi-1-feniletil] acetamida	492
	No hay ejemplo 918		

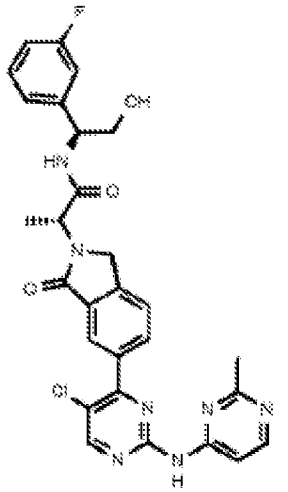
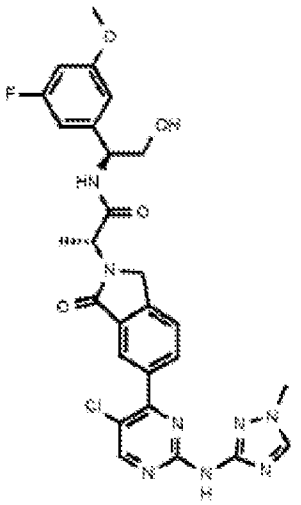
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
919		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)etil]propanamida	584
920		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil]propanamida	598 $[M-H]^-$

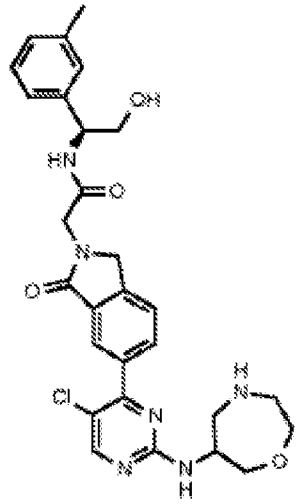
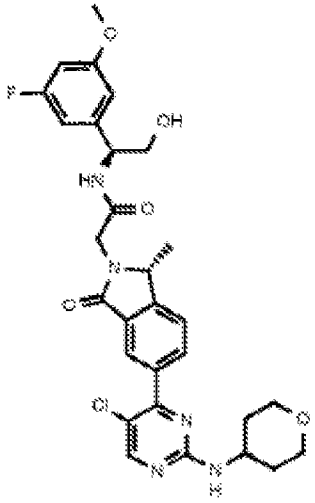
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
921		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxi etil]propanamida	579
922		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil] propanamida	566
923	No hay ejemplo 923		

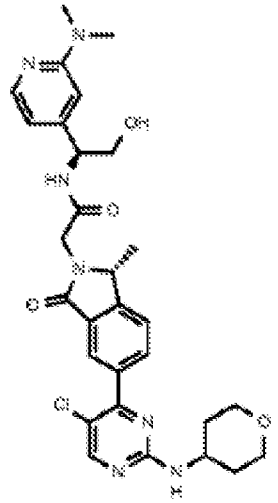
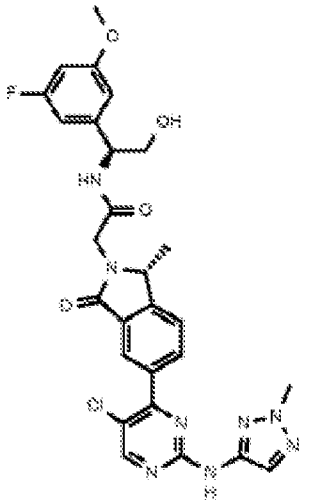
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
924		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	585
925		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]etil] propanamida	607
	No hay ejemplo 926		

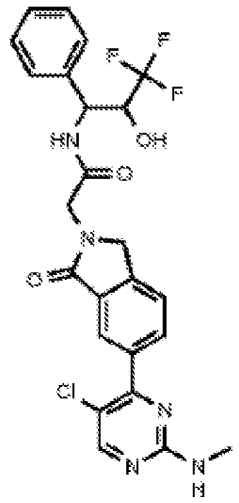
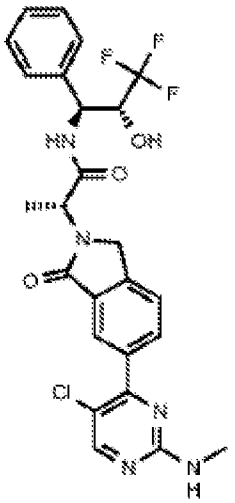
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
927		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]etil]propanamida	620
928		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida	588

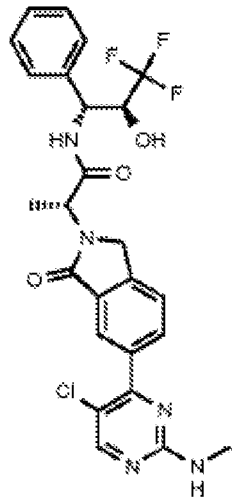
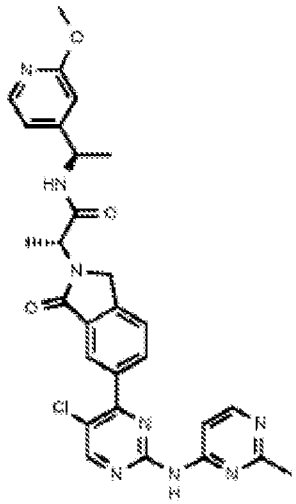
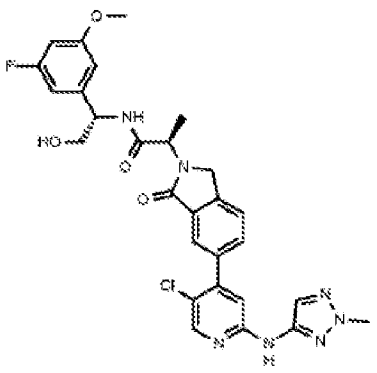
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
929		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin -4-il)etil]propanamida	575
930		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro -5-metoxifenil)-2-hidroxibutil] acetamida	598

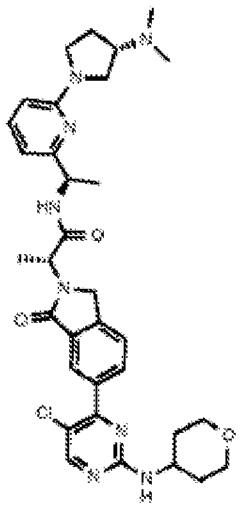
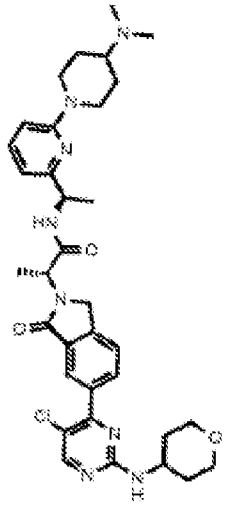
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
931		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxi etil]propanamida	562
932		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	581

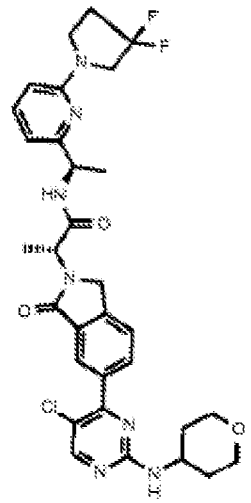
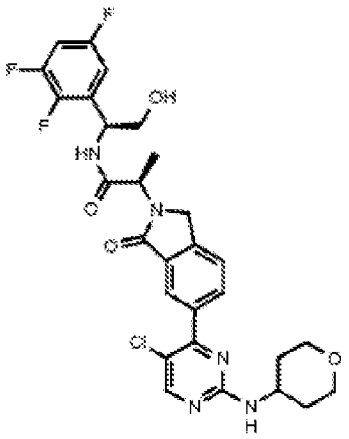
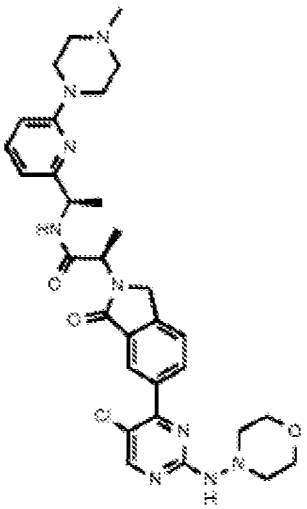
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
933		2-(6-{5-cloro-2-[(1,4-oxazepan-6-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil] acetamida	551
934		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida	584

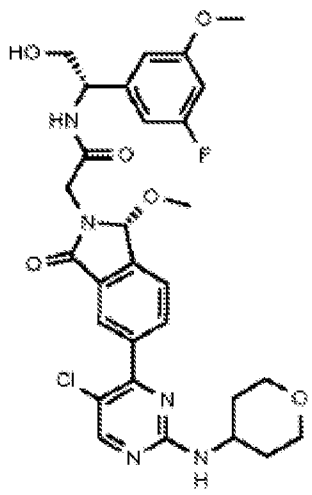
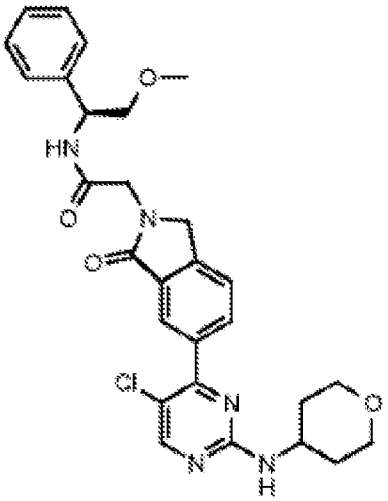
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
935		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]acetamida	580
936		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] acetamida	581

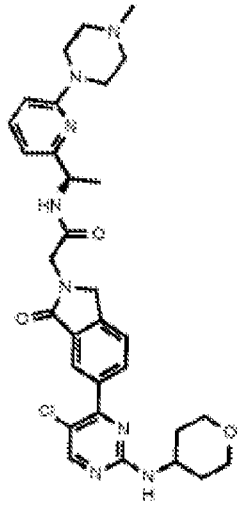
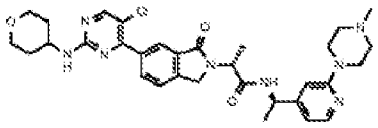
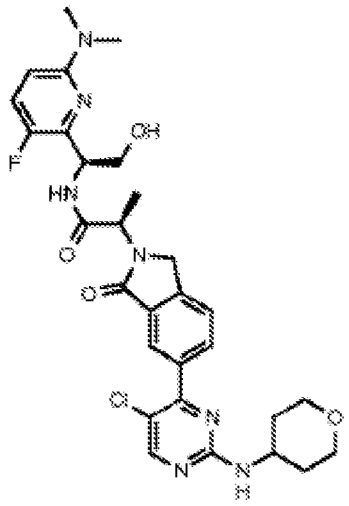
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
937		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-(3,3,3-trifluoro -2-hidroxi-1-fenilpropil)acetamida	520
938		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-fenil propil]propanamida	534

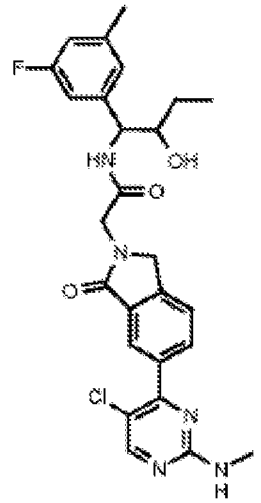
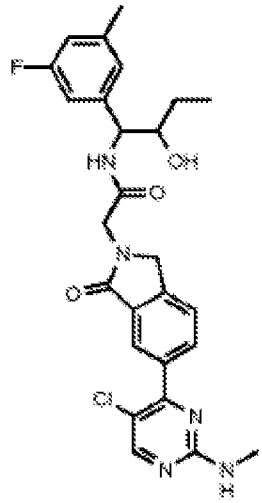
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
939		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-fenil propil]propanamida	534
940		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida	559
941		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil]propanamida	580

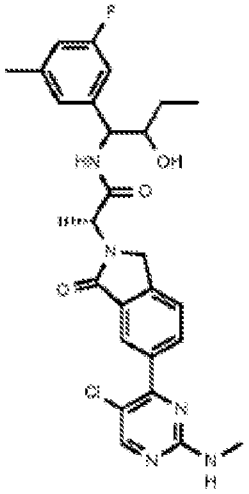
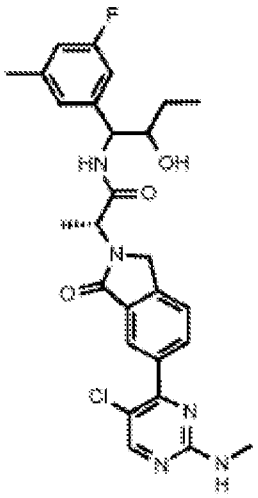
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
942		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida	633
943		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida	647

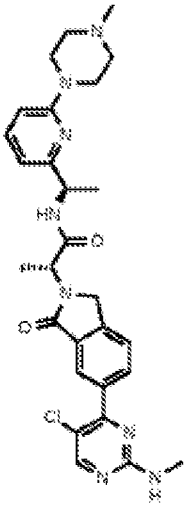
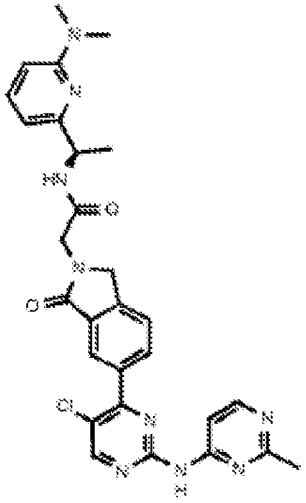
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
944		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	626
945		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorofenil) etil]propanamida	590
946		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	620

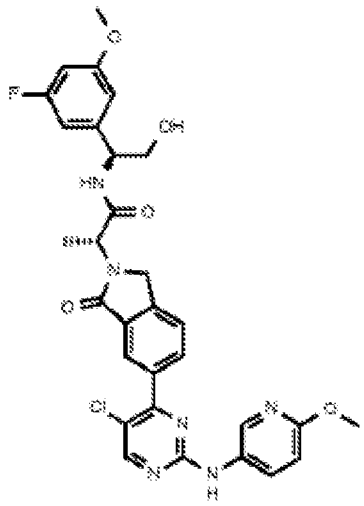
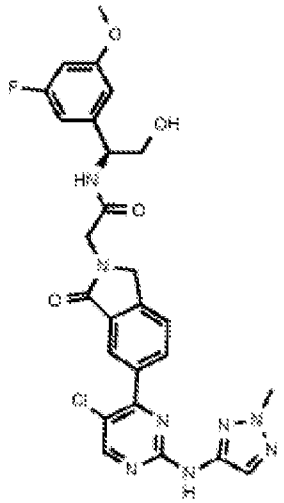
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
947		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil]acetamida	598 [M-H]+
948		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-metoxi-1-feniletil]acetamida	536

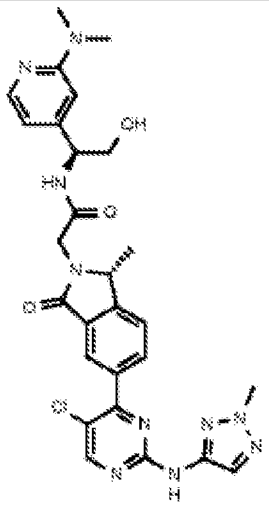
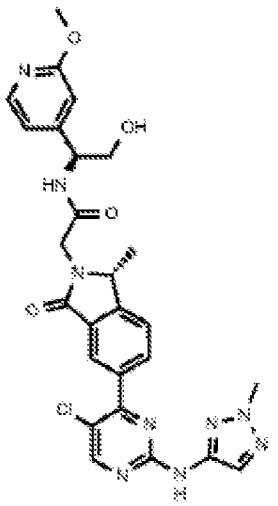
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
949		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil] acetamida	605
950		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida	617 $[M-H]^+$
951		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoro piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	596 $[M-H]^-$

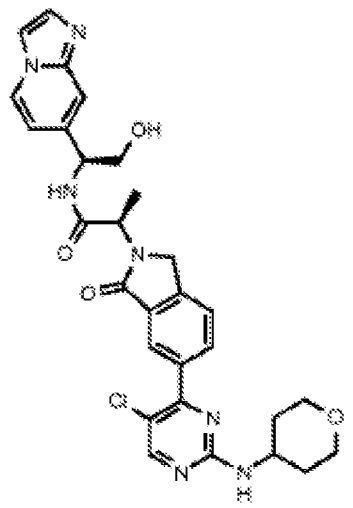
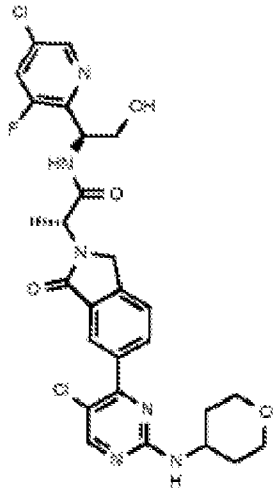
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
952		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil] acetamida	512
953		2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil] acetamida	512

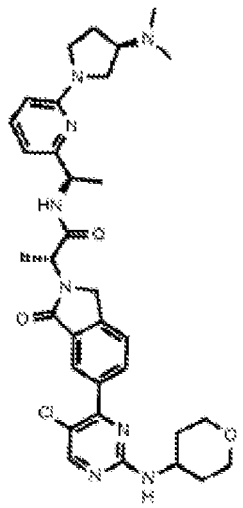
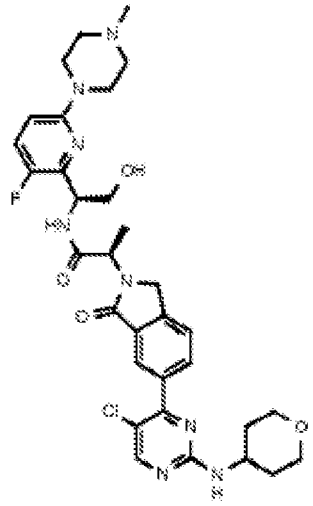
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
954		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil] propanamida	526
955		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil] propanamida	526

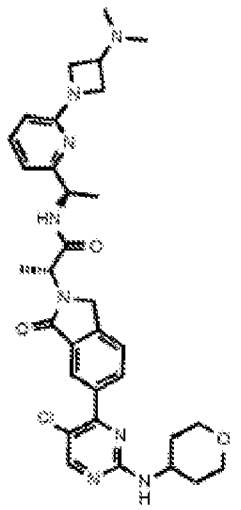
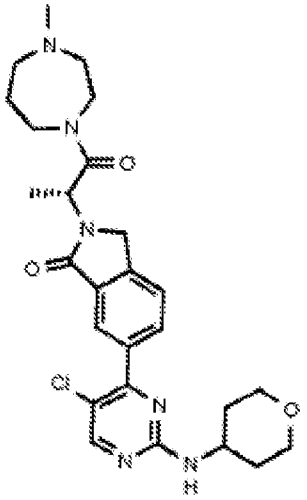
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
956		(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il] etil]propanamida	607
957		2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]acetamida	558

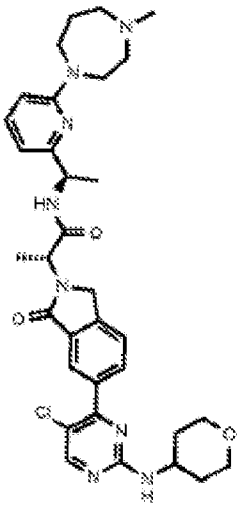
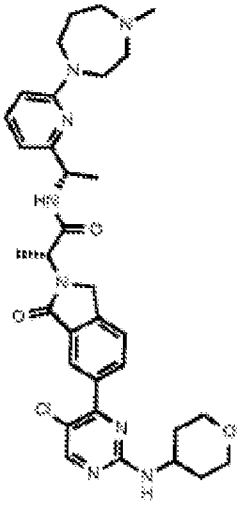
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
958		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxi piridin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil]propanamida	607
959		2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] acetamida	567

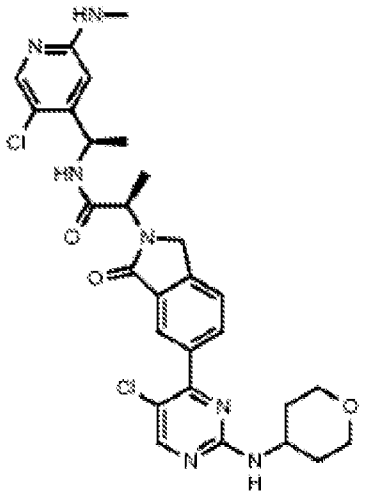
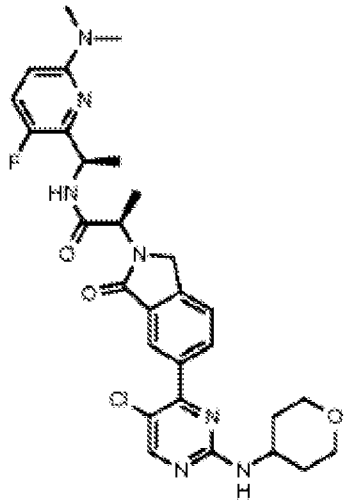
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
960		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]acetamida	577
961		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]acetamida	564

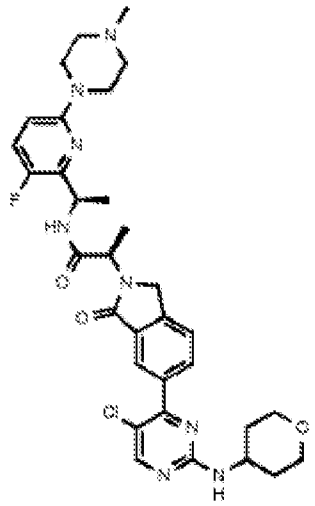
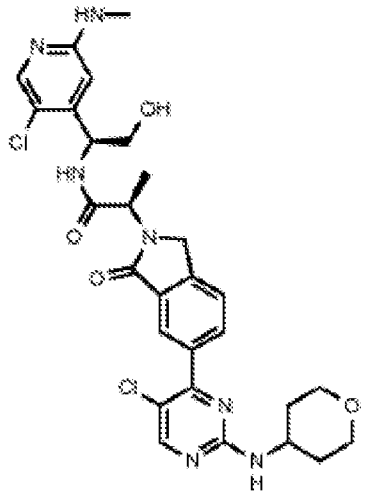
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
962		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]piridin -7-il}etil]propanamida	574 [M-H]$^-$
963		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida	587 [M-H]$^+$

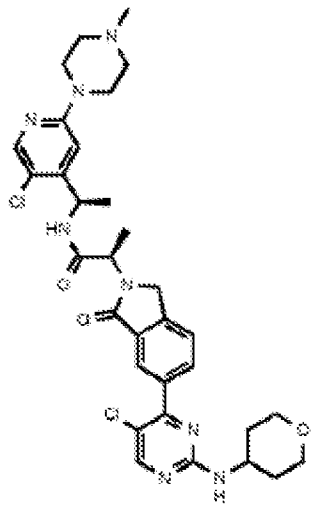
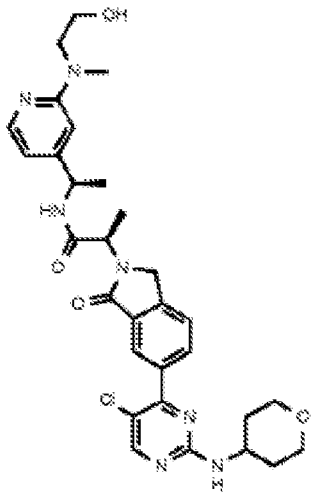
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
964		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetilamino) pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	633
965		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	651 $[M-H]^-$

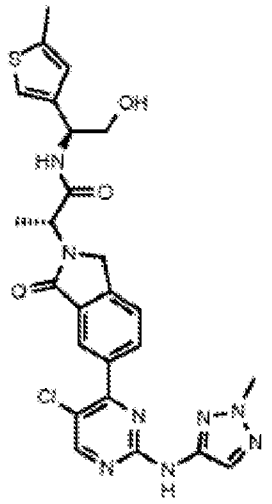
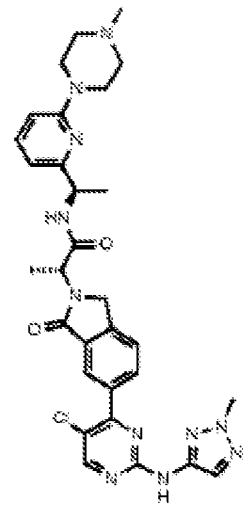
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
966		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida	619
967		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[(2R)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	513

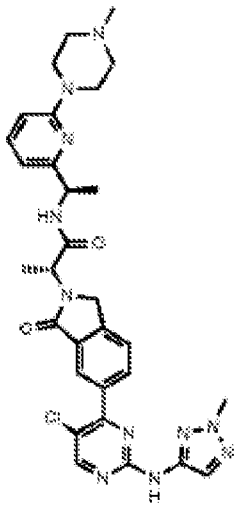
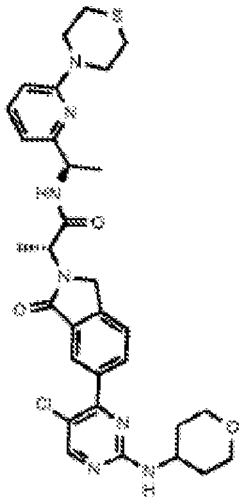
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
968		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	633
969		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	633

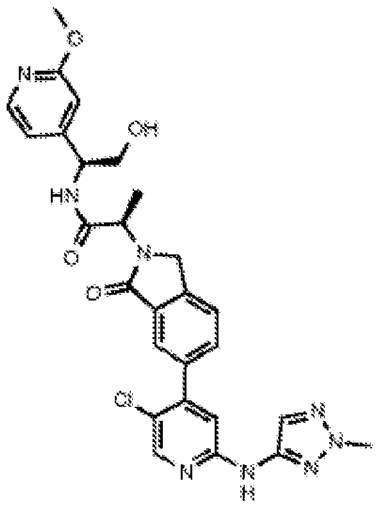
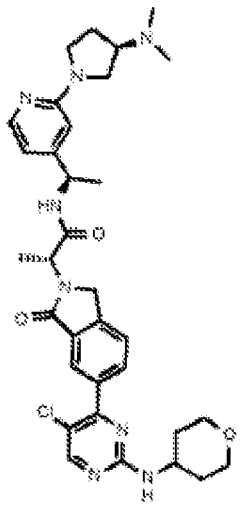
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
970		(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	584
971		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoropiridin -2-il]etil]propanamida	582

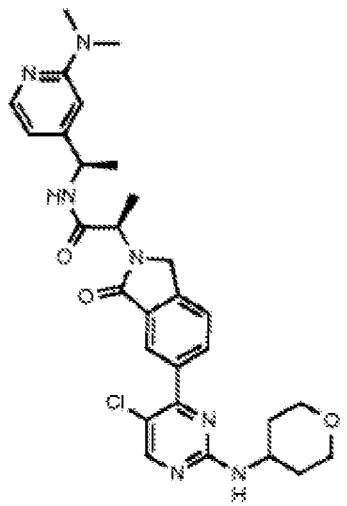
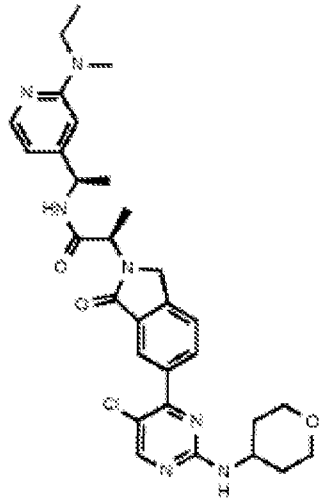
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
972		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	637
973		(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	598 [M-H]$^-$

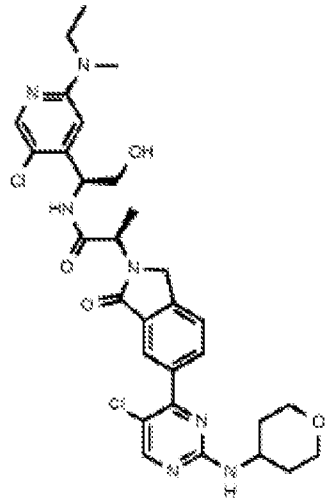
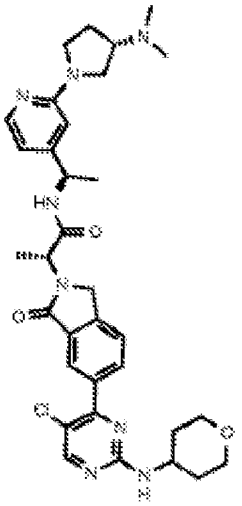
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
974		(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	651 $[M-H]^-$
975		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino] piridin-4-il}etil]propanamida	592 $[M-H]^-$

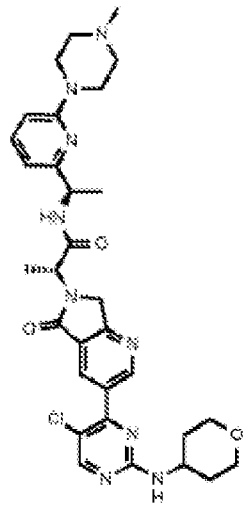
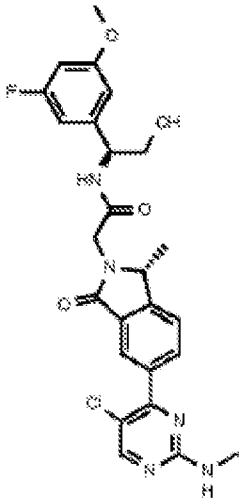
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
976		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil]propanamida	553
977		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] propanamida Estereoisómero 1	616

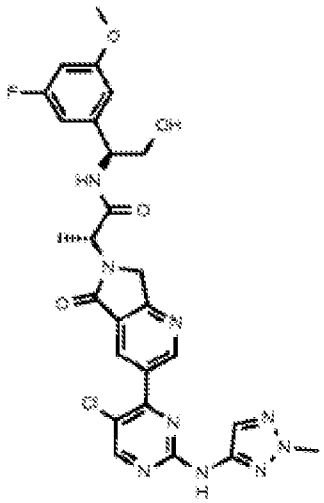
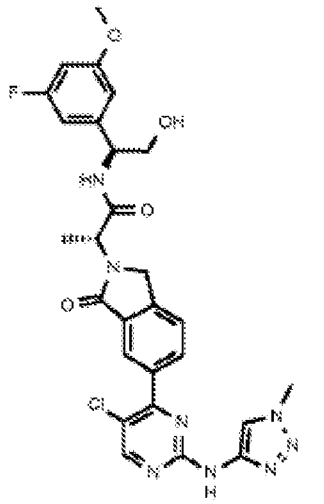
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
978		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] propanamida Estereoisómero 2	616
979		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(tiomorfolin-4-il)piridin-2-il] etil]propanamida	622

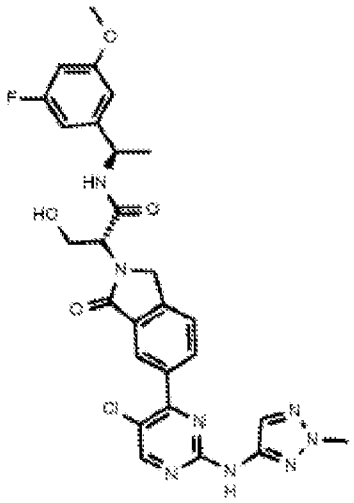
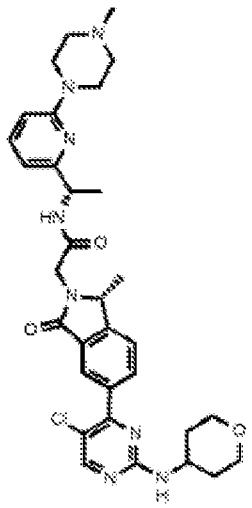
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
980		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil] propanamida	561 $[M-H]^+$
981		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(dimetilamino) pirrolidin-1-il]piridin-4-il}etil] propanamida	633

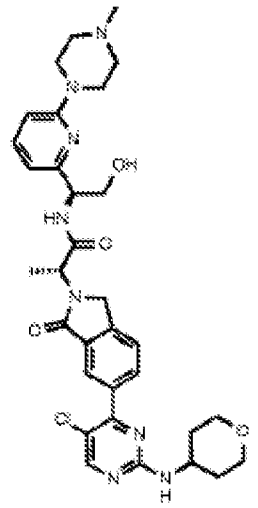
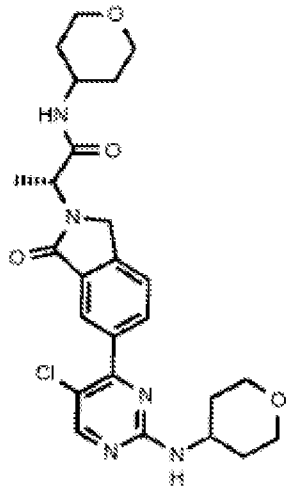
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
982		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]etil] propanamida	564
983		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[etil(metil)amino]piridin-4-il}etil]propanamida	578

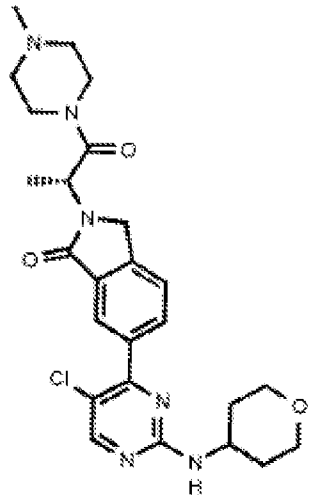
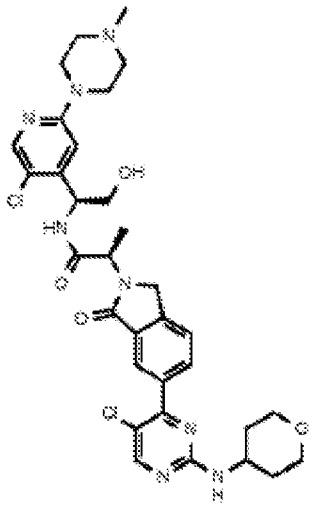
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
984		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{5-cloro-2-[etil(metil)amino] piridin-4-il}-2-hidroxietil] propanamida	626 $[M-H]^-$
985		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(dimetilamino) pirrolidin-1-il]piridin-4-il}etil] propanamida	633

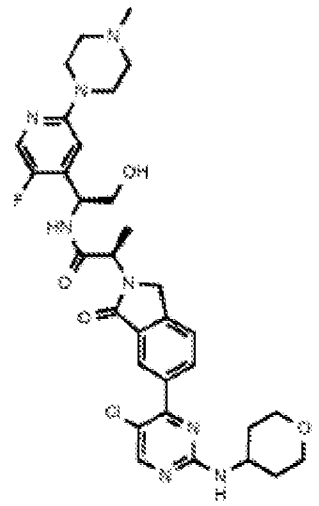
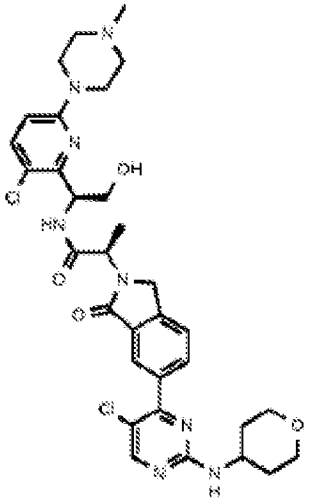
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
986		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	620
987		2-[(1R)-5-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida	514

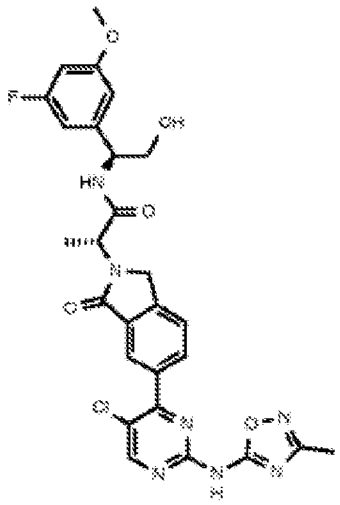
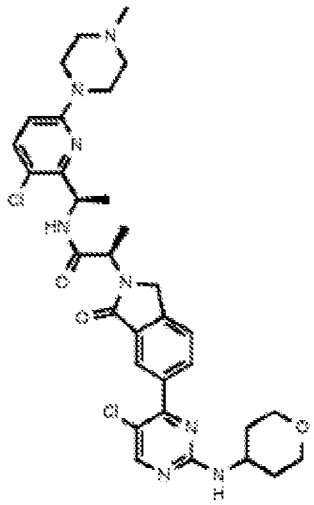
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
988		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	582
989		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	581

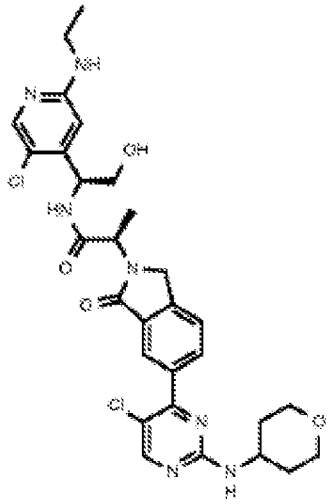
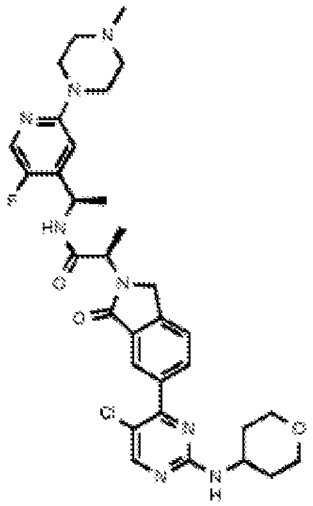
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
990		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxi propanamida	581
991		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida	619

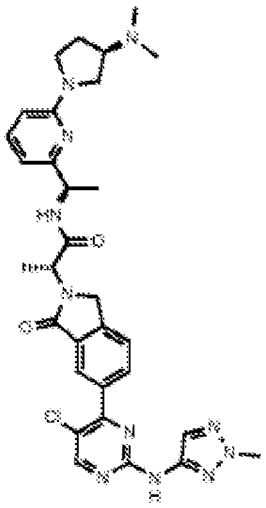
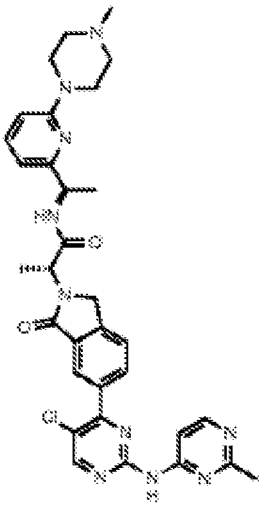
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
992		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	635
993		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(oxan-4-il)propanamida	499

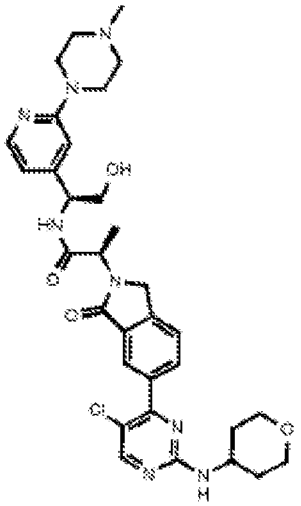
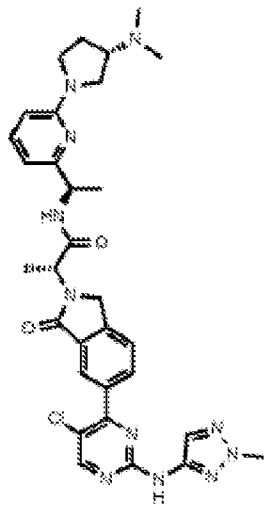
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
994		6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-2-[(2R)-1-(4-metil piperazin-1-il)-1-oxopropan -2-il]-2,3-dihidro-1H-iso indol-1-ona	500
995		(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	669

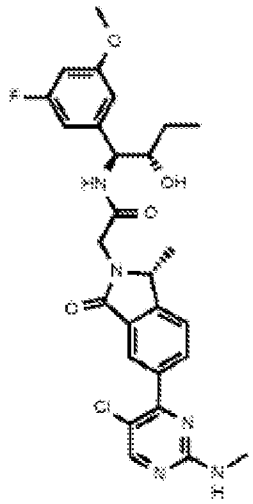
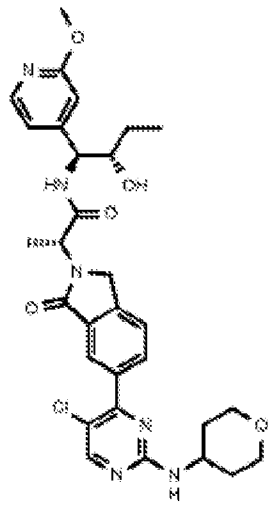
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
996		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-4-il]-2-hidroxietil] propanamida	653
997		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	669

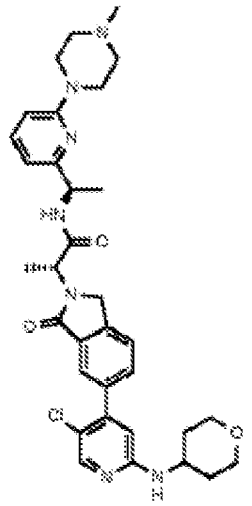
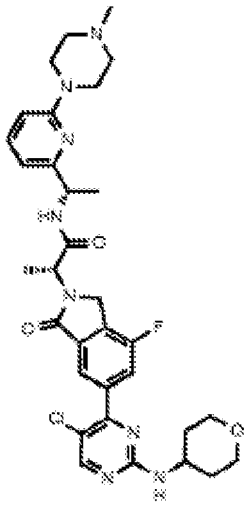
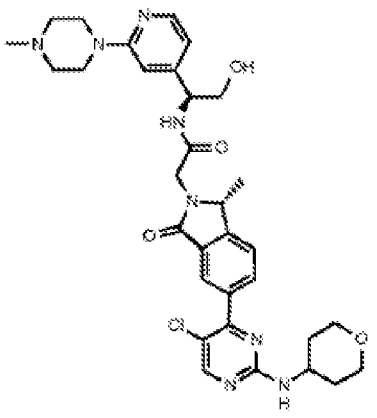
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
998		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	582
999		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-il]etil]propanamida	653

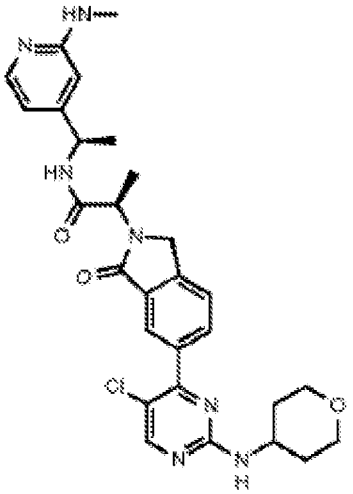
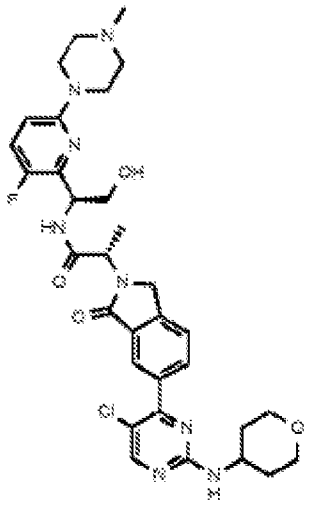
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1000		(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(etil amino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	612 $[M-H]^-$
1001		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-4-il]etil]propanamida	637

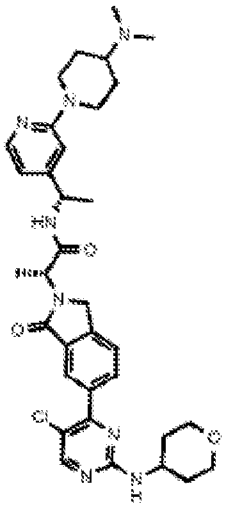
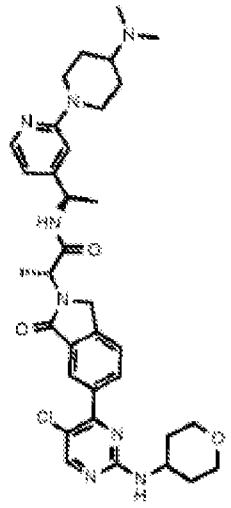
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1002		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetil amino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	630
1003		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	627

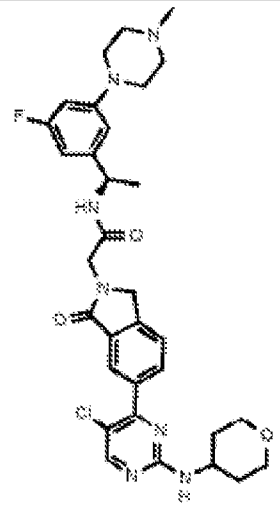
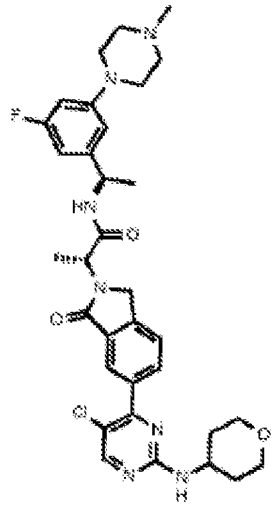
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1004		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida	635
1005		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetil amino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	630

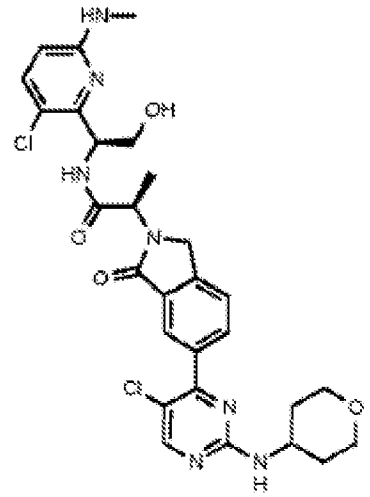
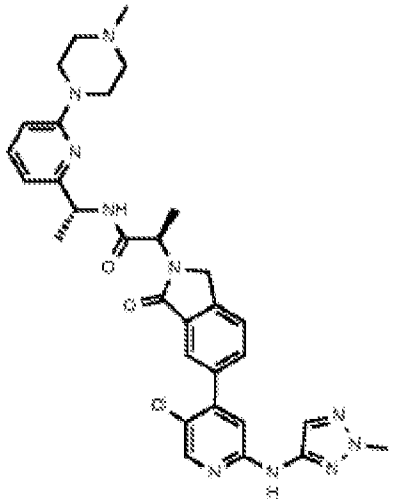
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1006		2-[(1R)-5-[5-cloro-2-(metilamino) pirimidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S) -1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi butil]acetamida	542
1007		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il) butil]propanamida	595

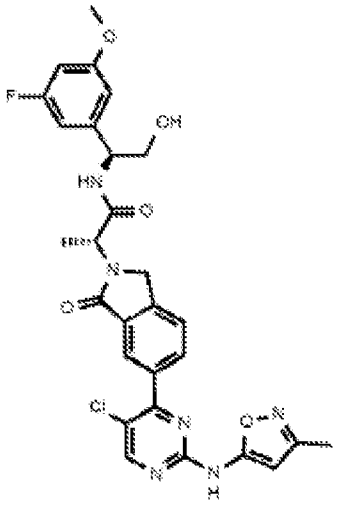
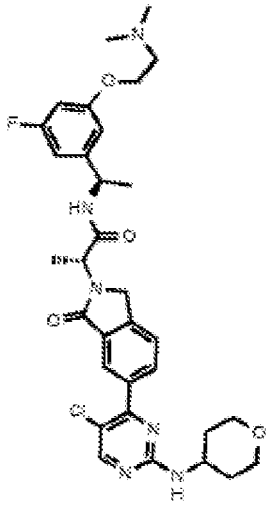
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1008		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	618
1009		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-il]etil]propanamida	637
1010		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(4-metil piperazin-1-il)piridin-4-il]etil] acetamida	635

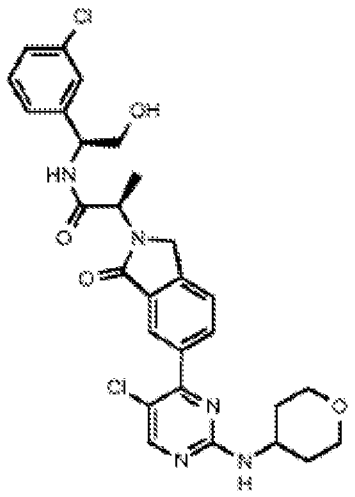
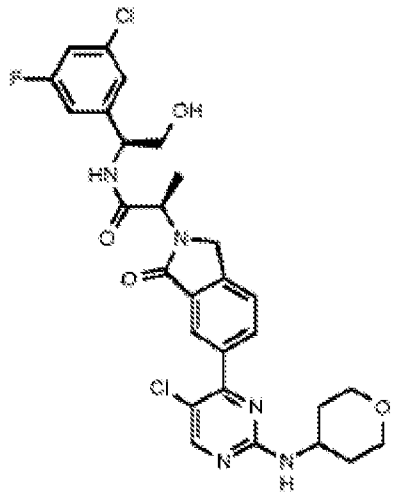
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1011		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(metilamino)piriditin-4-il]etil] propanamida	550
1012		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	651 [M-H]$^+$

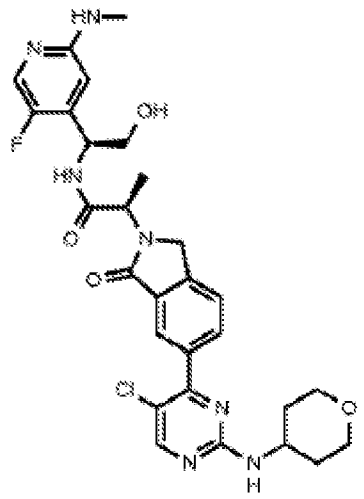
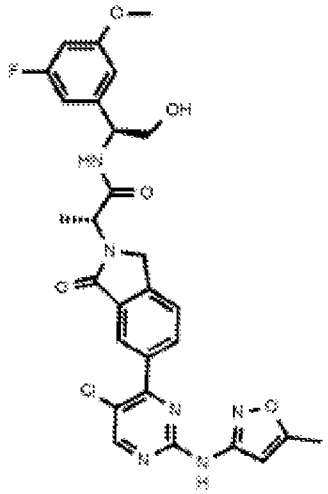
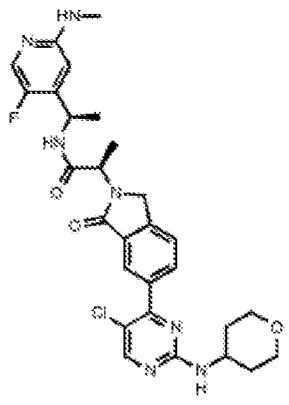
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1013		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] piridin-4-il}etil]propanamida	647
1014		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] piridin-4-il}etil]propanamida	647

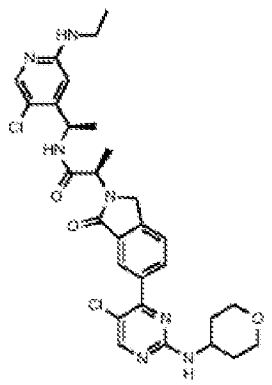
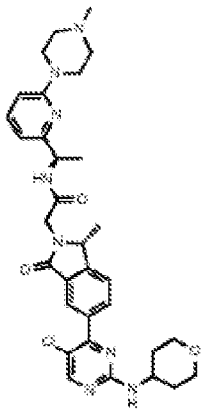
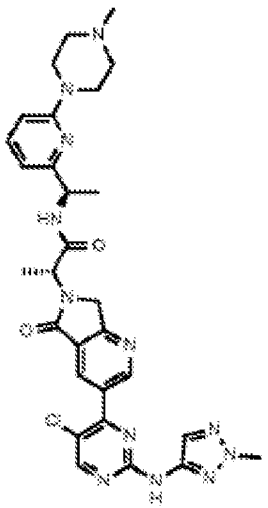
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1015		2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil] acetamida	622
1016		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida	634 [M-H]+

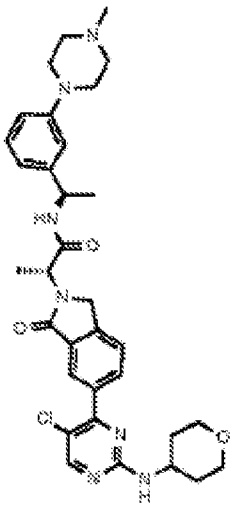
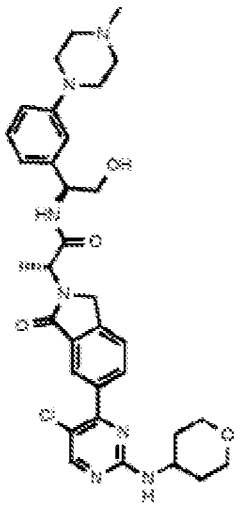
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1017		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida	600
1018		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	615

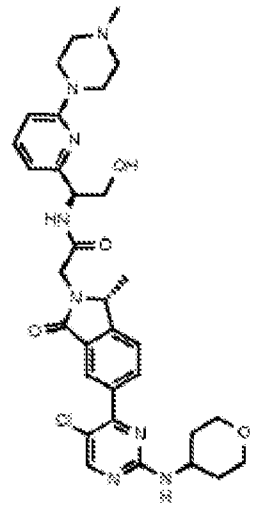
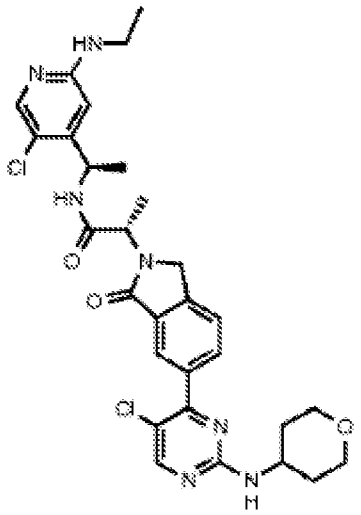
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1019		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	579 [M-H]$^-$
1020		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluorofenil}etil]propanamida	625

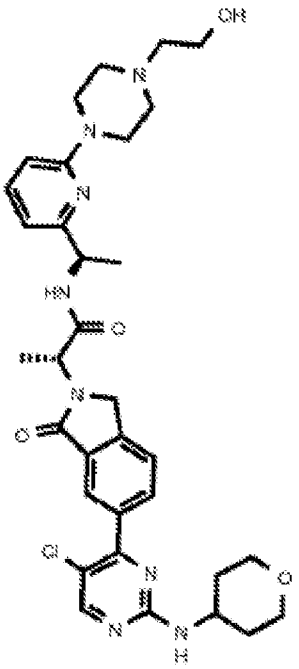
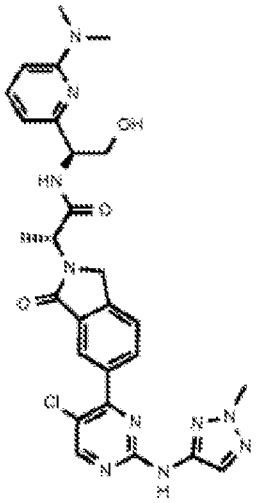
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1021		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	570
1022		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxi etil]propanamida	588

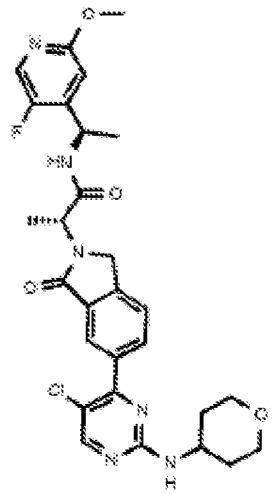
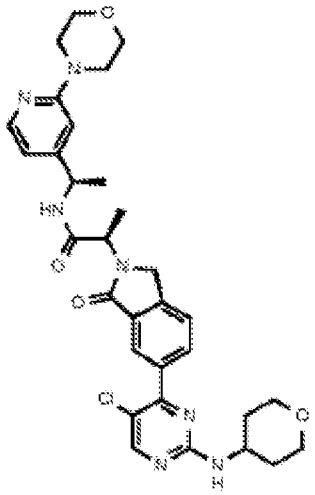
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1023		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[5-fluoro-2-(metilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida	582 $[M-H]^-$
1024		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	579 $[M-H]^-$
1025		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-fluoro-2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida	568

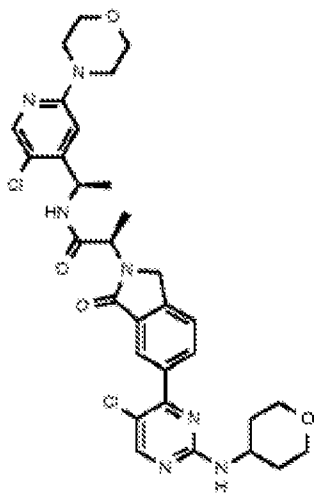
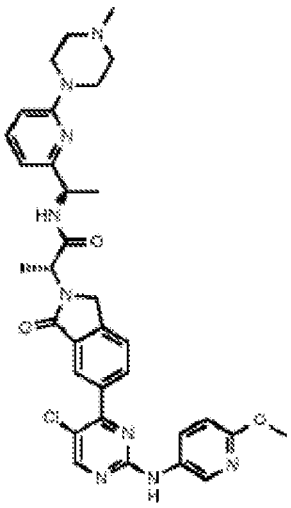
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1026		(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida-	598
1027		2-[(1R)-5-{5-cloro-2[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1[6-(4-mmetilpiperacin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida	619
1028		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	617

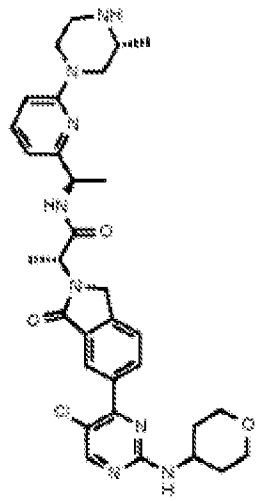
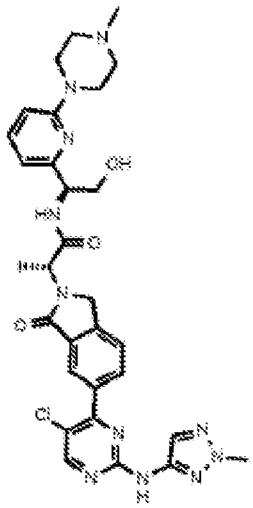
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1029		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] etil]propanamida	618
1030		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida	634

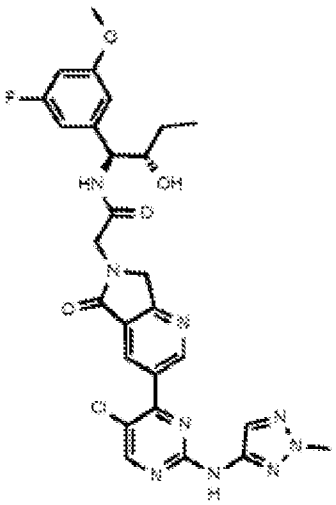
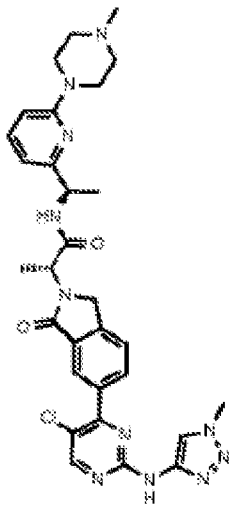
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1031		2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] acetamida	635
1032		(2S)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	598

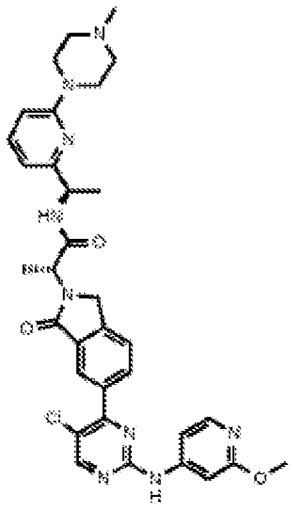
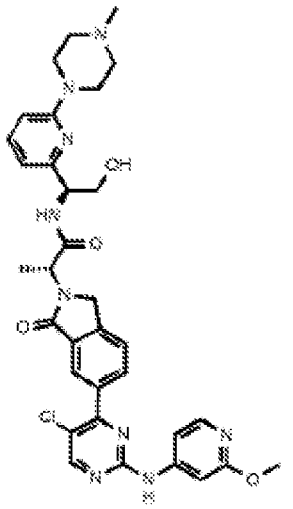
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1033		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	649
1034		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida	575 [M-H]+

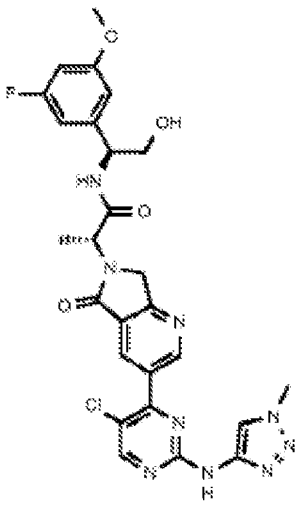
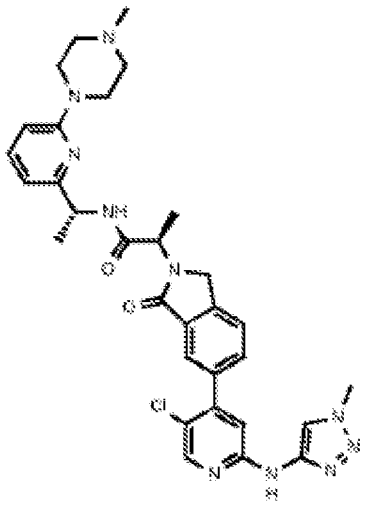
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1035		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida	569
1036		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]propanamida	606

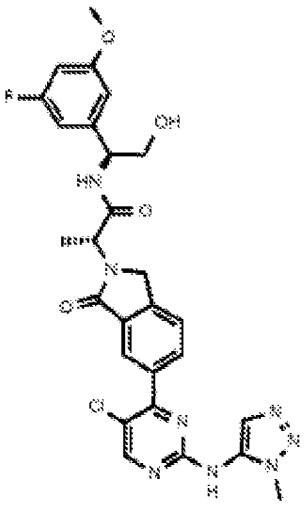
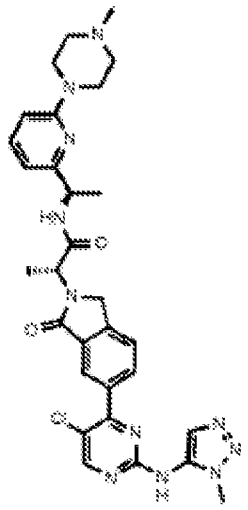
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1037		(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	638 $[M-H]^-$
1038		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	642

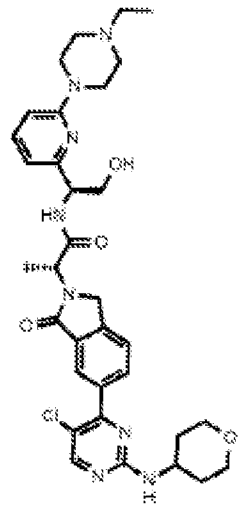
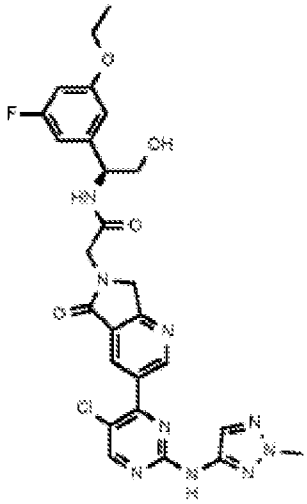
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1039		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-metil piperazin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	619
1040		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	632

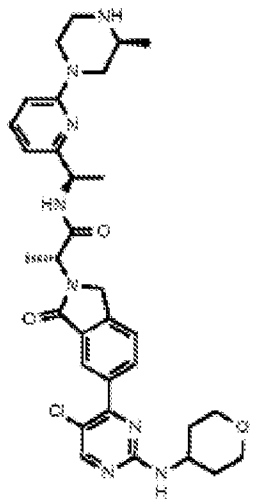
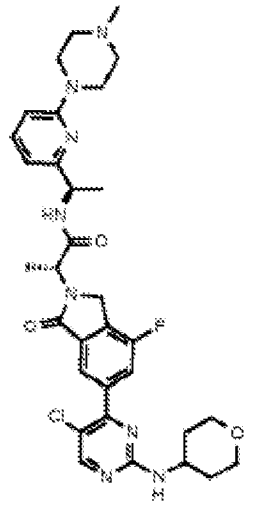
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1041		2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxibutil]acetamida	596
1042		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	616

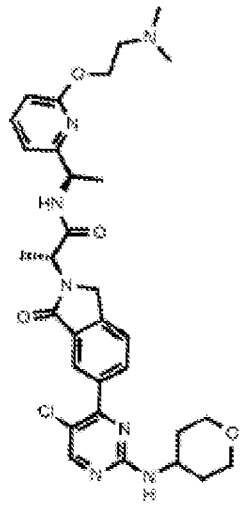
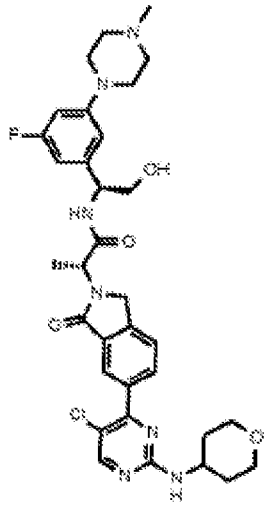
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1043		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	642
1044		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	658

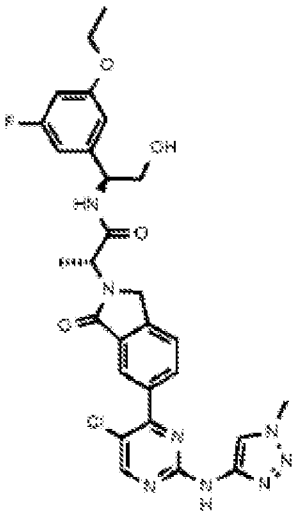
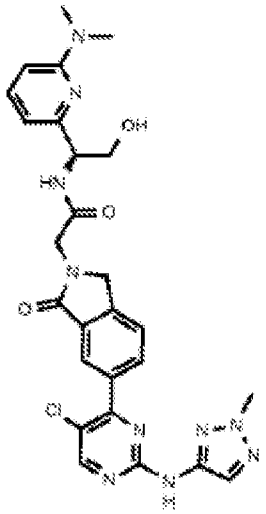
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1045		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	582
1046		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino] piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	613 [M-H]$^+$

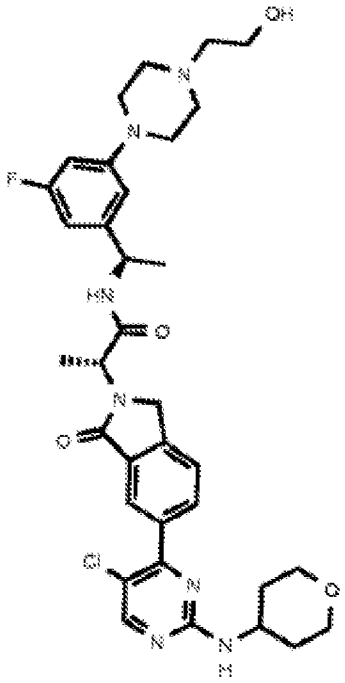
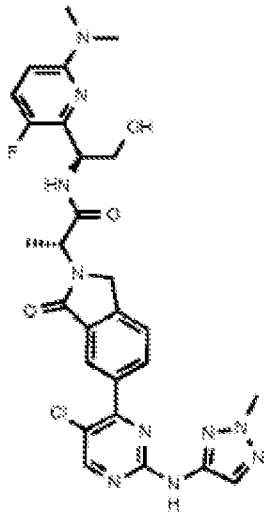
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1047		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	581
1048		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	616

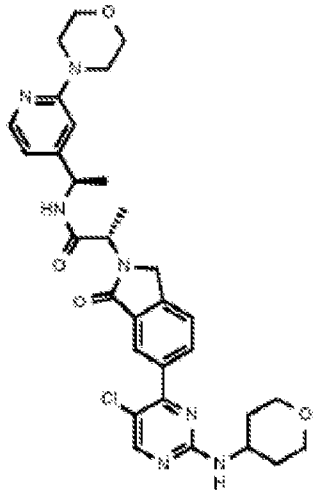
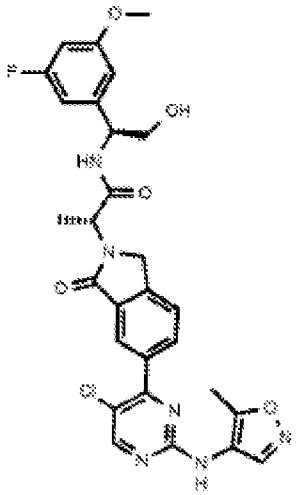
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1049		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	649
1050		2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida	582

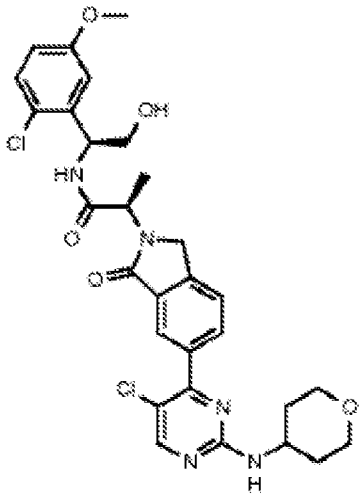
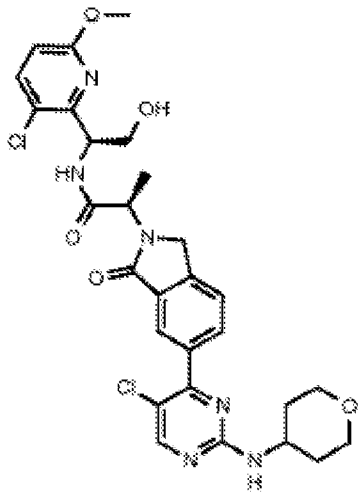
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1051		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-metil piperazin-1-il]piridin-2-il}etil] propanamida	619
1052		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] propanamida	637

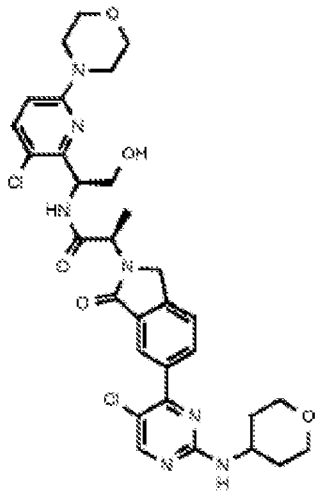
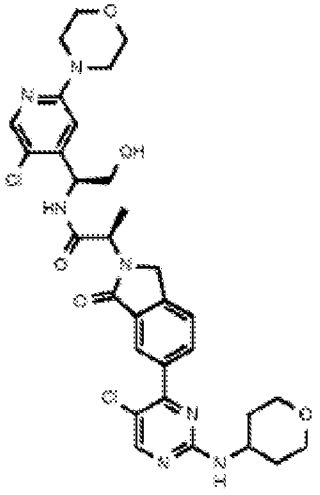
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1053		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[2-(dimetilamino) etoxi]piridin-2-il}etil] propanamida	608
1054		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-2-hidroxi etil]propanamida	650

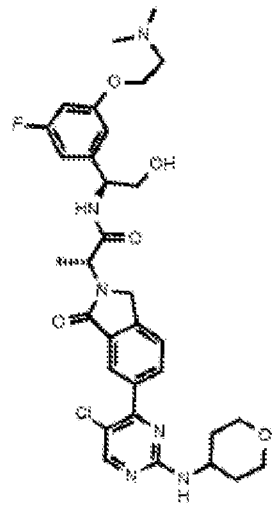
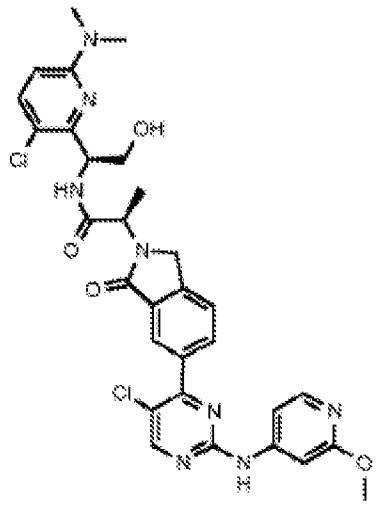
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1055		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi etil]propanamida	595
1056		2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro -1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil] acetamida	561 [M-H]$^+$

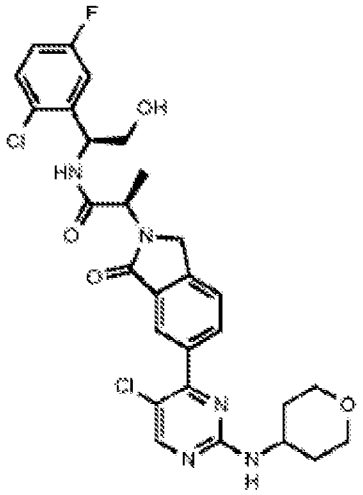
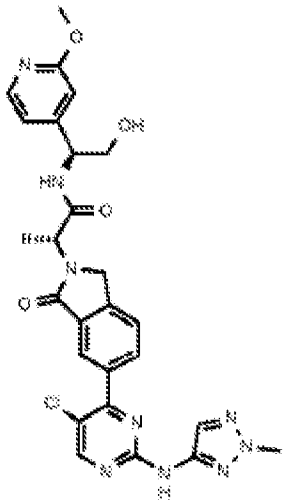
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1057		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}etil] propanamida	664 [M-H]+
1058		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoropiridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	[M-H]+ 593

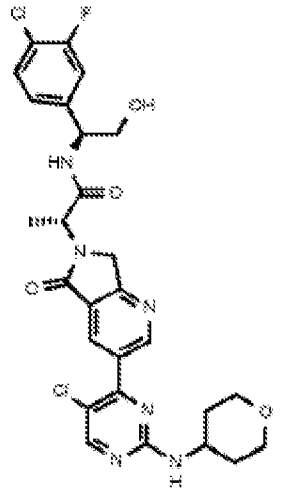
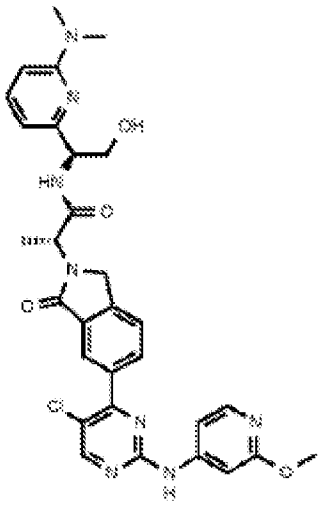
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1059		(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]propanamida	606
1060		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	581

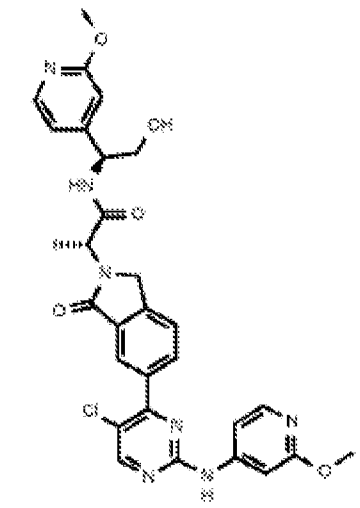
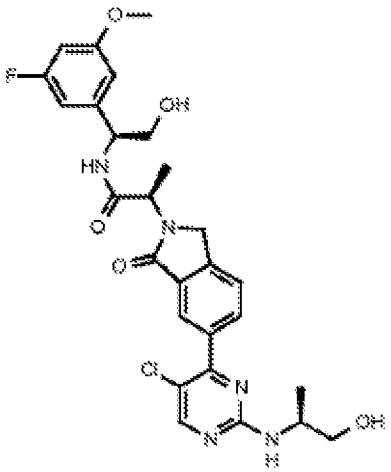
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1061		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	Ion M-H 598
1062		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida	Ion M-H 599

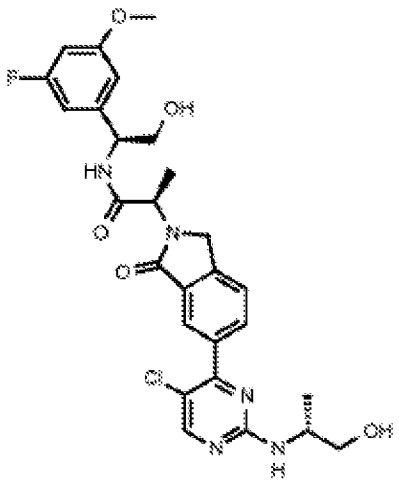
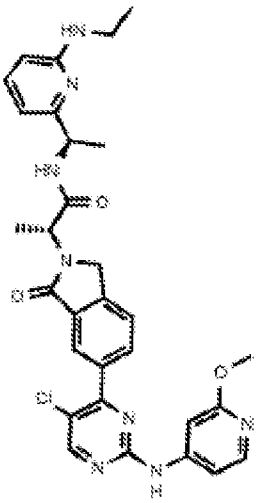
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1063		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	Ion M-H 654
1064		(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	M-H 645

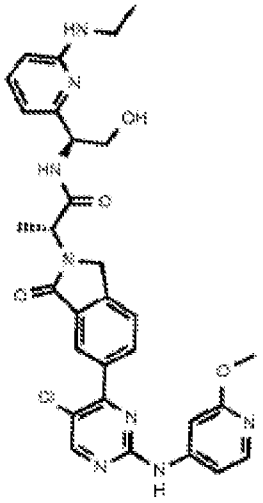
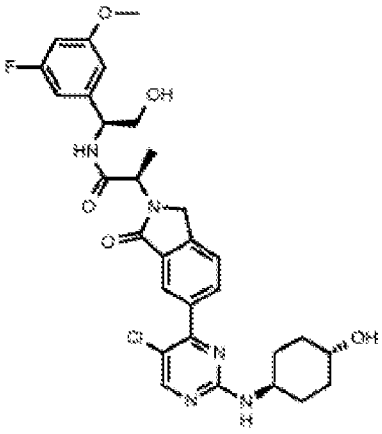
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1065		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{3-[2-(dimetilamino) etoxi]-5-fluorofenil}-2-hidroxi etil]propanamida	M-H 639
1066		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(dimetil amino)piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	Ion M-H 635

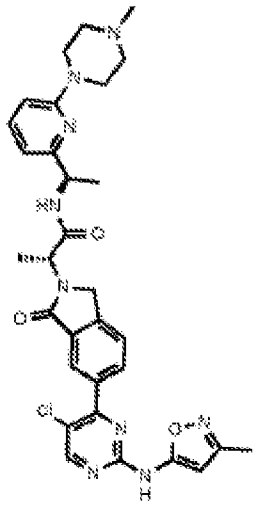
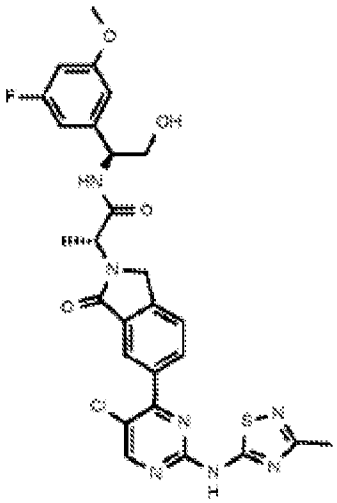
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1067		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida	588
1068		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi piridin-4-il)etil]propanamida	564

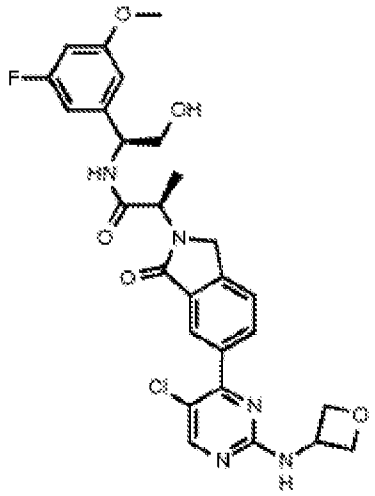
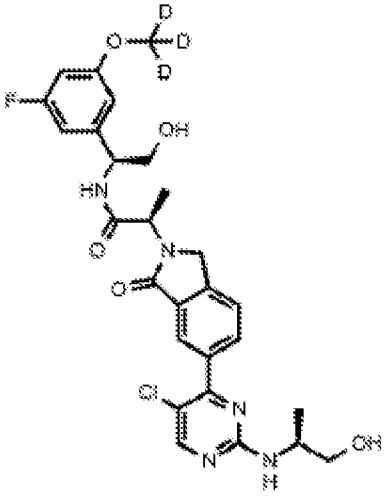
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1069		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	589
1070		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino) piridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	603

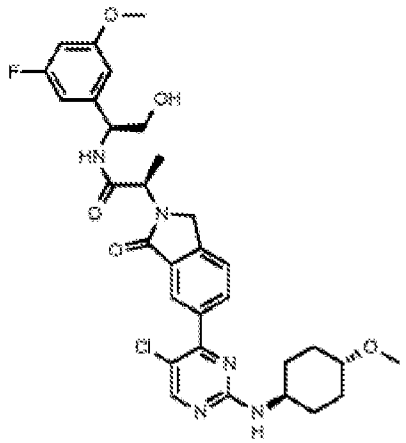
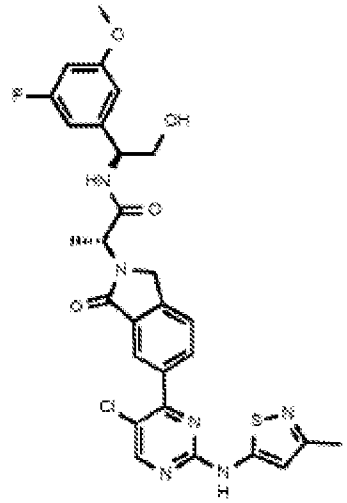
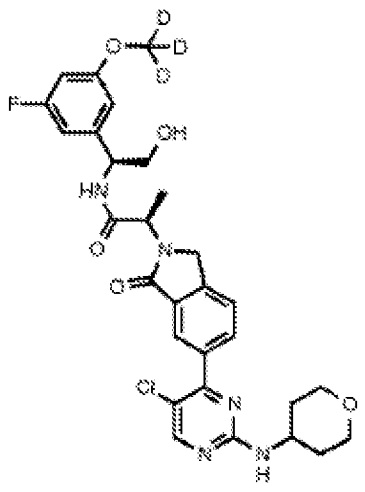
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1071		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi piridin-4-il)etil]propanamida	590
1072		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil) -2-hidroxietil]propanamida	558

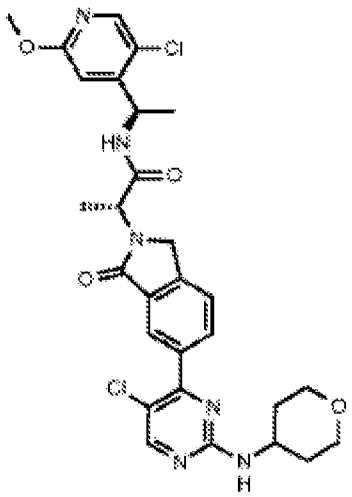
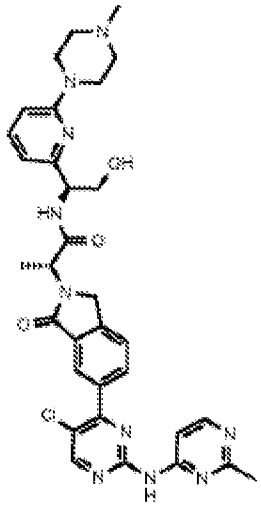
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1073		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil] propanamida	Ion M-H 556
1074		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida	587

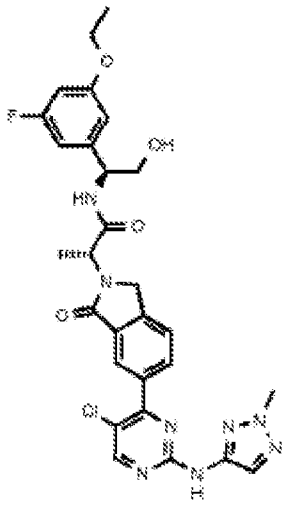
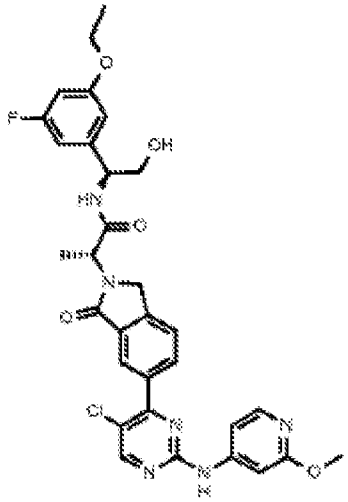
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1075		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida	603
1076		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	Ion M-H 596

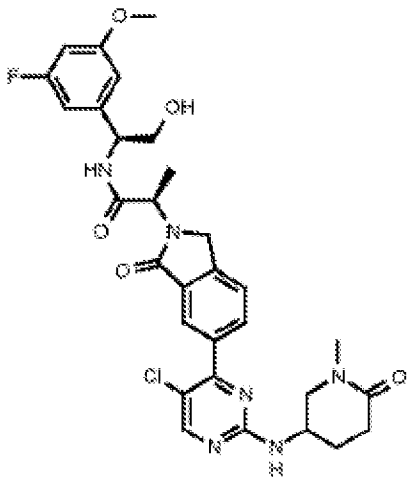
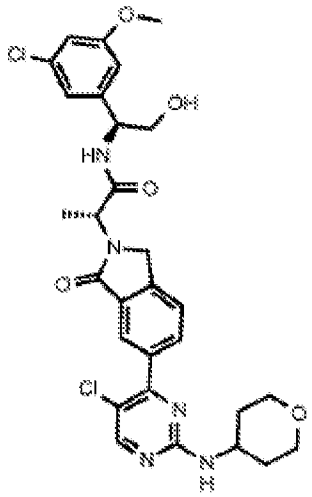
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1077		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	616
1078		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil] propanamida	M-H 596

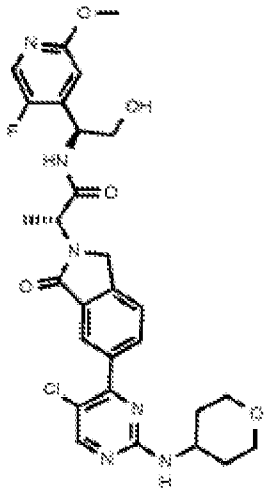
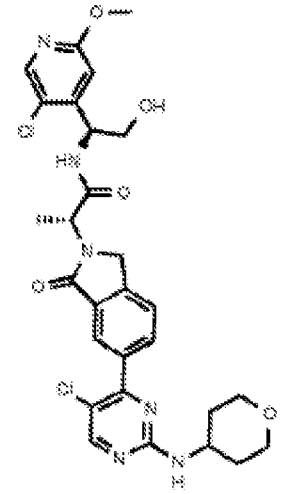
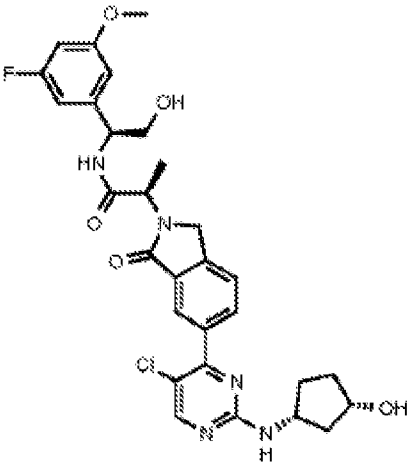
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1079		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	556
1080		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin -4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il]-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-trideuterometoxifenil]-2-hidroxi etil]propanamida	561

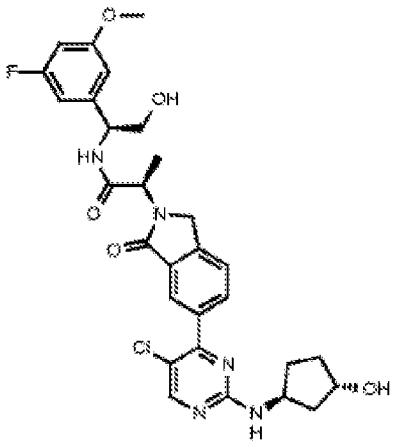
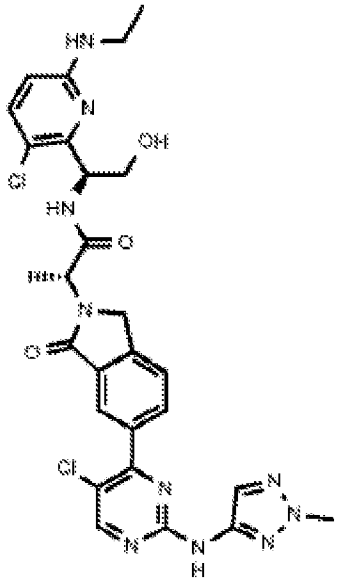
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1081		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	M-H 610
1082		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	597
1083		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-trideuterometoxifenil]-2-hidroxietil]propanamida	Ion M-H 585

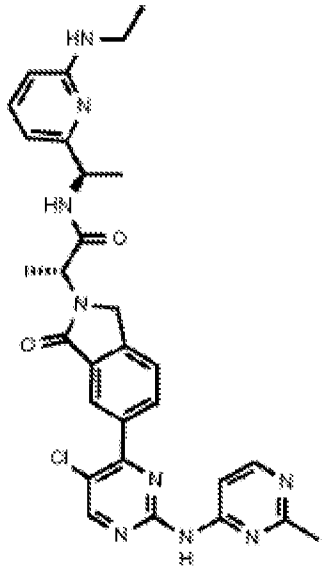
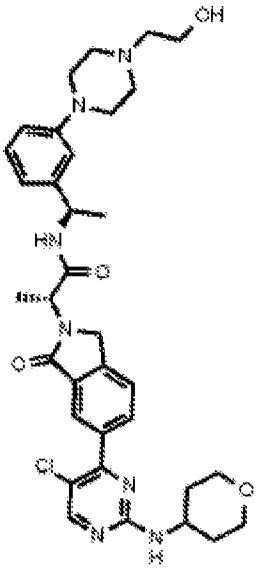
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1084		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il) etil]propanamida	585
1085		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] propanamida	643

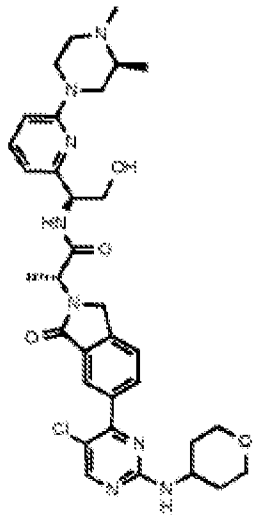
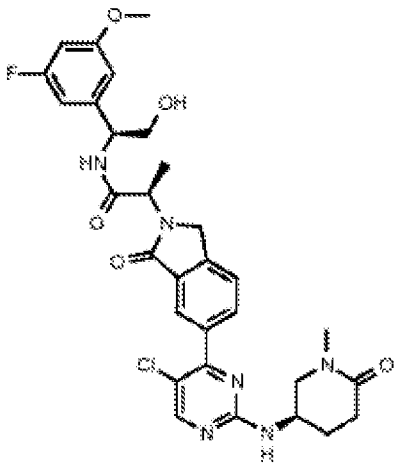
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1086		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	595
1087		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxi piridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil] propanamida	621

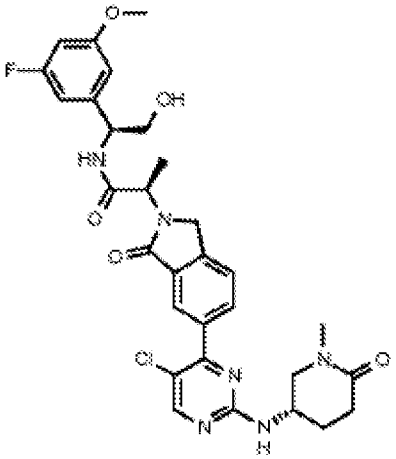
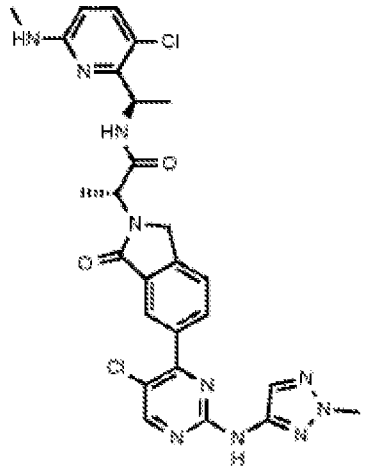
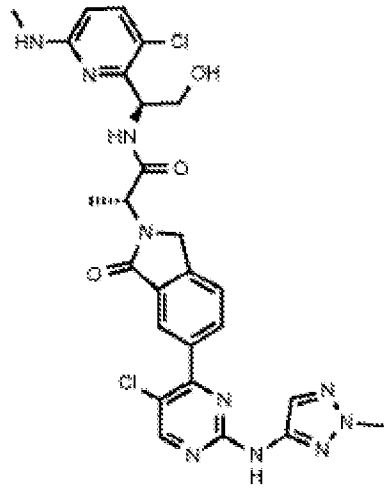
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1088		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	609 $[M-H]^-$
1089		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	598

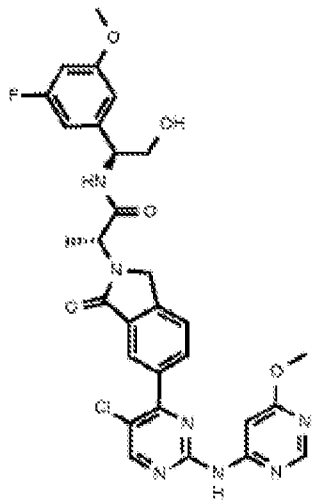
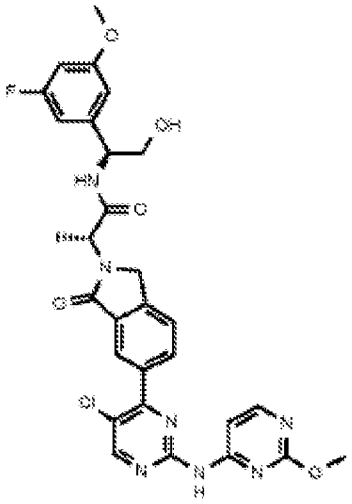
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1090		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida	585
1091		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida	M-H 599
1092		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	Ion M-H 582

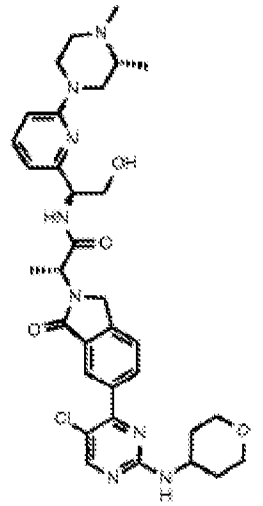
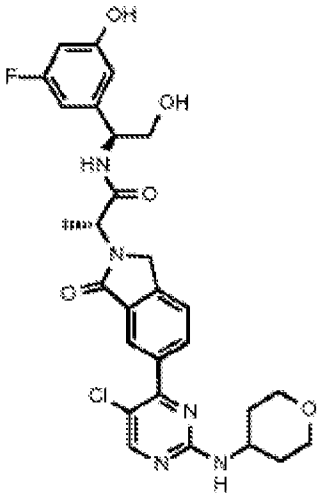
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1093		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	582
1094		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(etilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida	611

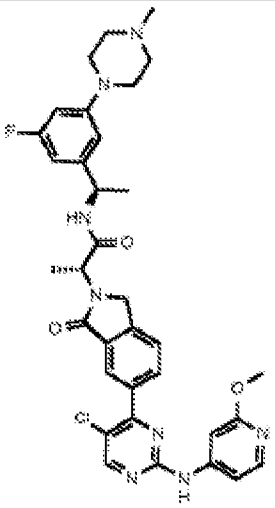
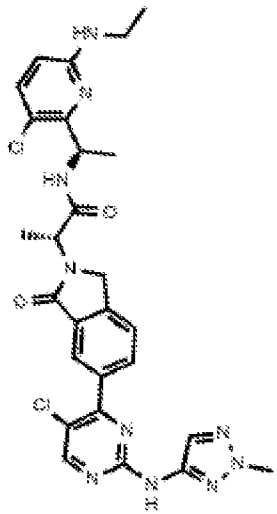
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1095		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino) piridin-2-il]etil] propanamida	572
1096		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}etil]propanamida	648

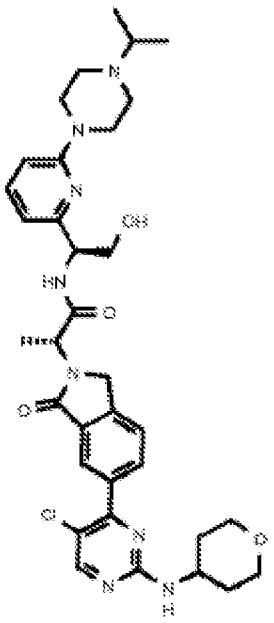
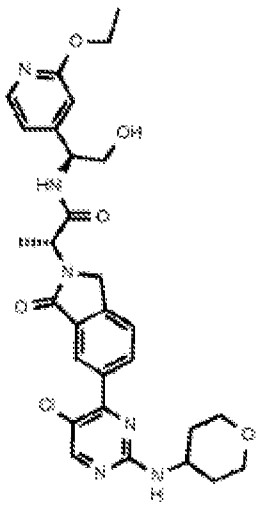
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1097		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}-2-hidroxietil] propanamida	M+H 649
1098		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R)-1-metil-6-oxopiperidin-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	M-H 609

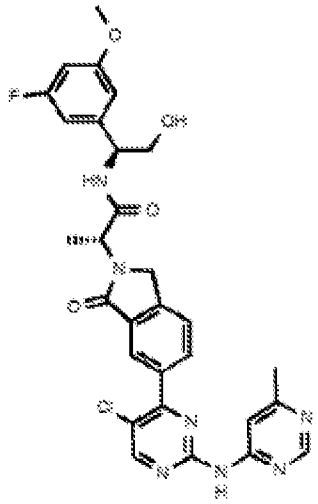
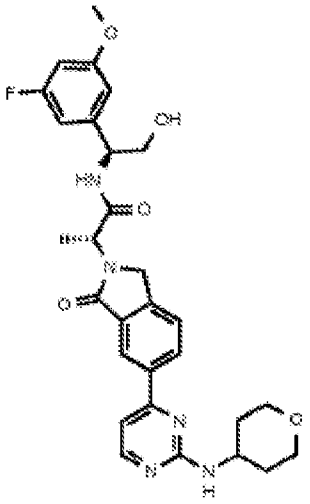
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1099		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3S)-1-metil-6-oxopiperidin-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	M-H 609
1100		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]etil] propanamida	581
1101		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida	597

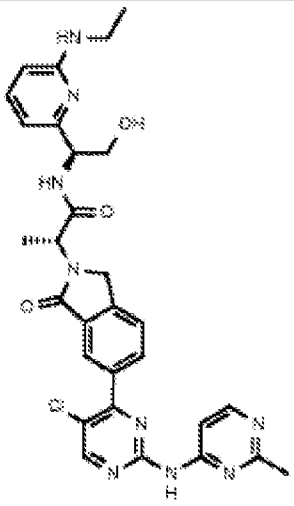
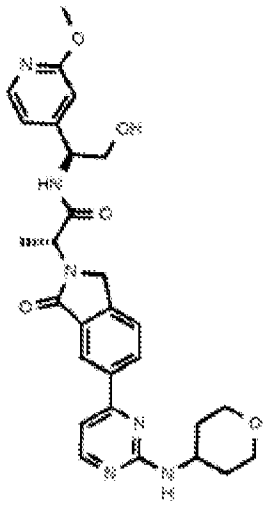
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1102		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxi pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxi fenil)-2-hidroxietil]propanamida	608
1103		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxi pirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	608

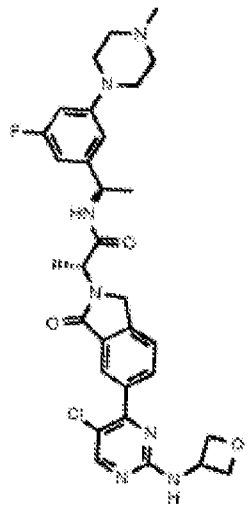
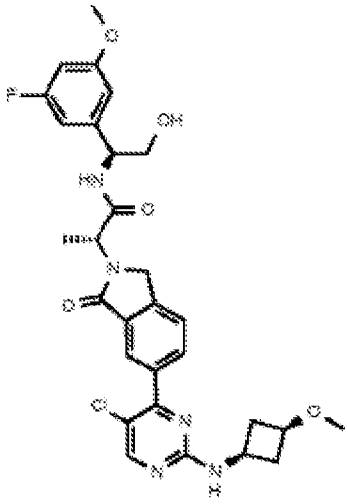
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1104		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-dimetil piperazin-1-il]piridin-2-il}-2-hidroxietil] propanamida	M-H 647
1105		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il) amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-hidroxietil]propanamida	M-H 568

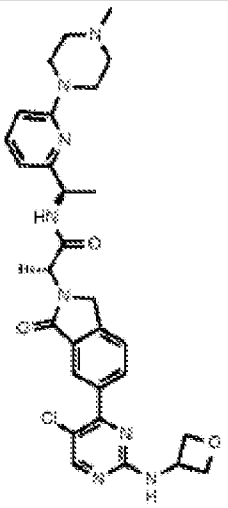
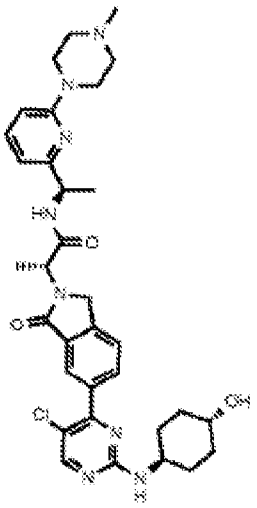
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1106		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxi piridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil] propanamida	659
1107		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(etilamino)piridin-2-il] etil]propanamida	595

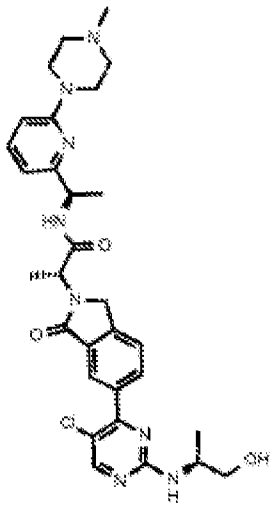
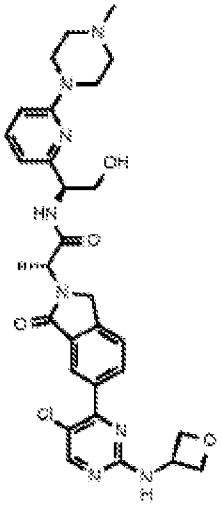
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1108		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida	M+H 663
1109		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-etoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida	579

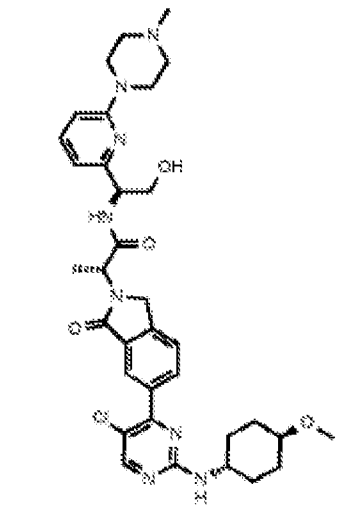
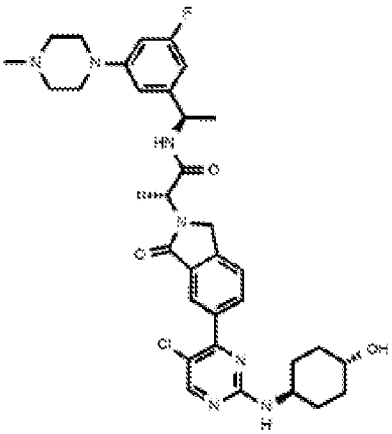
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1110		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metil pirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	592
1111		(2R)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)propanamida	550

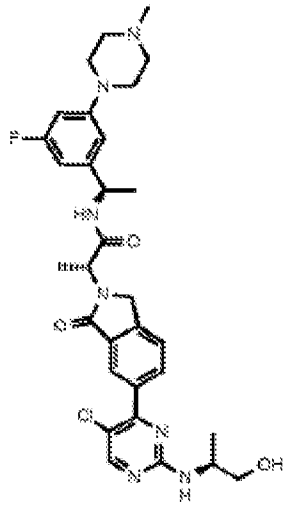
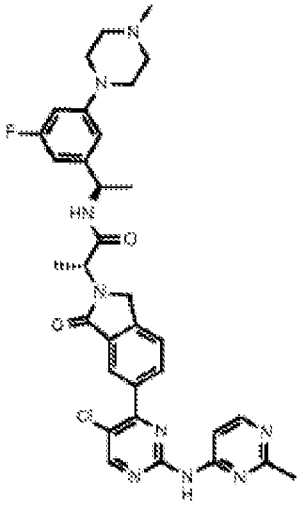
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1112		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil pirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-iso indol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(etil amino)piriridin-2-il]-2-hidroxietil] propanamida	588
1113		(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida	533

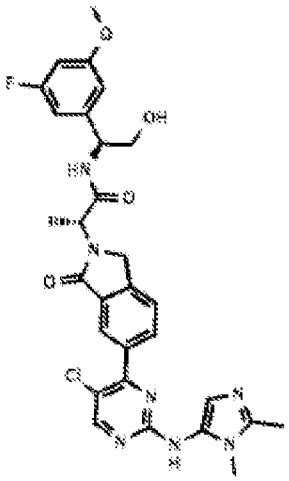
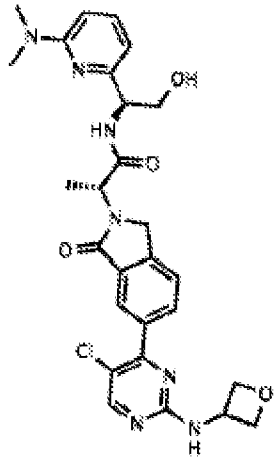
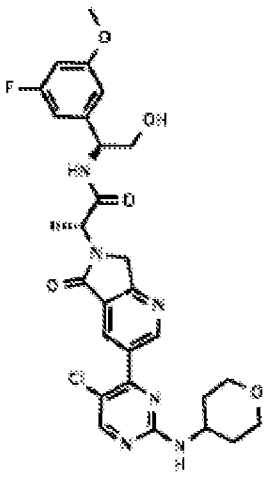
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1114		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metil piperazin-1-il)fenil]etil] propanamida	608
1115		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[cis-3-metoxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	[M-H]+ 582

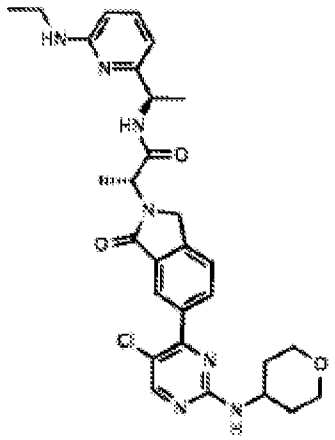
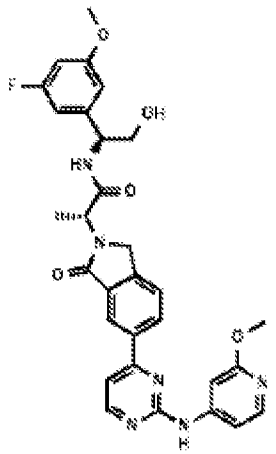
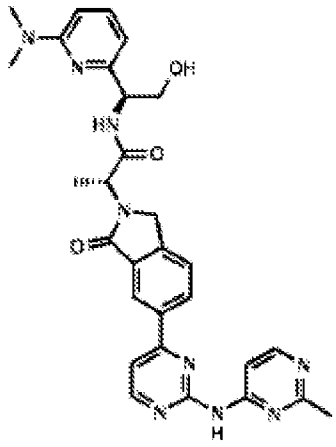
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1116		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	591
1117		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	633

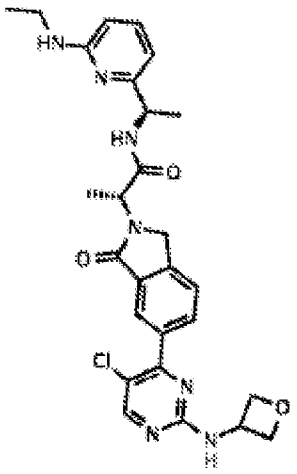
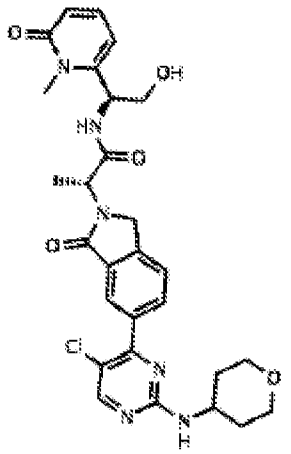
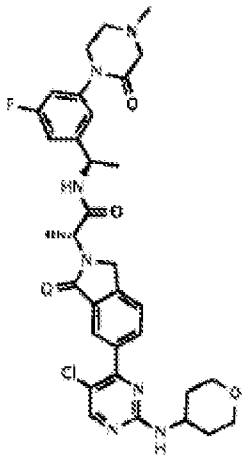
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1118		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida	593
1119		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metil piperazin-1-il)piridin-2-il]etil] propanamida	607

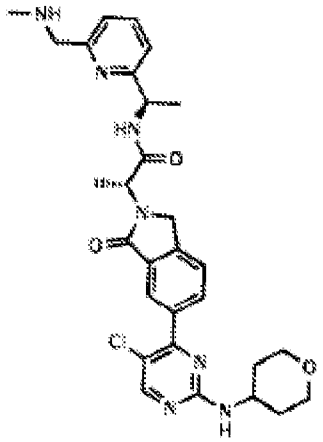
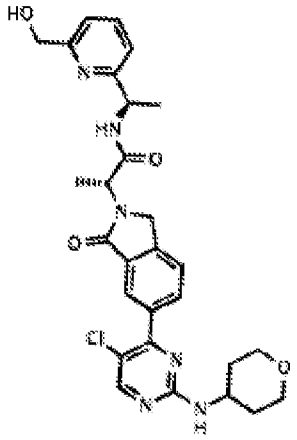
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1120		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-2-il]etil]propanamida	663
1121		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]etil]propanamida	650

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS $[M+H]^+$ a menos que se especifique
1122		(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino} pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro -1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]etil]propanamida	610
1123		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metil piperazin-1-il)fenil]etil] propanamida	644

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1124		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxi etil]propanamida	594
1125		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin -2-il]-2-hidroxietil]propanamida	552
1126		(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil] propanamida	585

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]$^+$ a menos que se especifique
1127		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida	564
1128		(2R)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino] pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro -1H-isoindol-2-il)propanamida	573
1129		(2R)-N-[(1S)-1-[6-(dimetil amino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) propanamida	554

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1130		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida	536
1131		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)etil] propanamida	567
1132		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]etil] propanamida	648 [M-H]+

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de MS [M+H]+ a menos que se especifique
1133		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(metilamino)metil]piridin-2-il}etil]propanamida	564
1134		(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etil]propanamida	551

Actividad biológica

Ejemplo A

Ensayo de inhibición in vitro de ERK2

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se determinó usando el protocolo establecido a continuación.

La actividad de la enzima ERK2 (Life Technologies) se determinó usando un formato fluorescente resuelto en el tiempo que mide la fosforilación de una versión truncada del factor de transcripción activador 2 marcado con una proteína fluorescente verde (ATF2-GFP) (Life Technologies). Las reacciones del ensayo que contienen Tris 50 mM, pH 7.5, $MgCl_2$ 10mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 al 0.01%, DTT 1mM, DMSO al 2.5%, ATF2-GFP 0.4 µM, ATP 20 µM y ERK2 0.25 nM se establecieron en presencia del compuesto y se permitió continuar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, las reacciones se pararon usando el tampón de dilución TR-FRET (Life Technologies), EDTA 25mM y Tb-Anti-pATF2 (Thr71) 2 nM (Life Technologies). Después de un período de incubación adicional de al menos 30 minutos, la fluorescencia se leyó en un lector Pherastar (módulo óptico Lanthascreen; excitación 340 nm, emisión 520 nm (canal A), 495 nm (canal B)). La relación entre los recuentos de A y B se usó para calcular la señal. Los valores de IC_{50} se calcularon usando una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal (software Prism GraphPad, La Jolla, CA, USA).

En los ensayos que utilizan ERK2, los compuestos de los Ejemplos 125,127,162,181, 183, 289, 299, 310 y 939 tienen valores de IC_{50} en el intervalo de 1 μM a 10 μM, proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 10μM en el ensayo contra ERK2 o se espera que proporcione al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 10 μM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 3μM) en el ensayo contra ERK2..

Los compuestos de los Ejemplos 1, 12, 24, 28, 30, 36, 37, 44, 45, 51, 61, 65, 69, 71, 73, 89, 92, 106, 109, 111, 113, 114, 118, 119, 121, 124, 126, 129, 133, 135, 138, 139, 140, 143, 156, 158, 159, 160, 161, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 178, 180, 182, 184, 185, 187, 189, 191, 198, 199, 204, 215, 222, 223, 243, 251, 255, 258, 279, 285, 296, 297, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 314, 331, 363, 378, 382, 404, 411, 414, 483, 486, 492, 494, 496, 501, 503, 513, 515, 520, 521, 528, 530, 532, 534, 536, 541, 546, 551, 553, 556, 572, 576, 577, 581, 594, 617, 618, 620, 680 , 706, 709, 719, 724, 737, 749, 750, 752, 762, 766, 793, 794, 821, 874, 893, 917, 937, 938, 967, 978, 991, 993, 994, 1006, 1013, 1014, 1059 y 1113 tienen valores de IC_{50} en el intervalo de 0.1 μM a 1 μM, proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 1 μM o se espera que proporcione al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 1 μM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 0.10 μM) en el ensayo contra ERK2.

Los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 29, 31, 32, 33, 39, 41, 43, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 58, 60, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 75, 77, 81, 83, 88, 90, 91, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 108, 110, 112, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 153, 154, 155, 157, 163, 164, 165, 168, 175, 176, 177, 179, 186, 188, 190, 200, 202, 203, 205, 206, 208, 211, 212, 213, 216, 217, 218, 220, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 233, 236, 238, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 254, 256, 257, 259, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 281, 286, 288, 292, 293, 295, 300, 304, 311, 312, 313, 315, 320, 329, 330, 334, 338, 339, 340, 343, 345, 346, 350, 353, 361, 362, 364, 368, 373, 374, 375, 376, 377, 379, 380, 387, 388, 389, 394, 401, 405, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 416, 417, 418, 419, 420, 424, 426, 427, 438, 439, 440, 441, 446, 449, 464, 467, 470, 472, 473, 474, 479, 484, 485, 487, 489, 490, 491, 493, 497, 502, 505, 506, 507, 508, 516, 518, 519, 523, 524, 531, 533, 535, 537, 539, 544, 547, 550, 552, 557, 559, 561, 562, 564, 566, 568, 569, 570, 573, 578, 579, 580, 582, 584, 585, 586, 587, 589, 590, 592, 595, 599, 605, 607, 610, 611, 619, 622, 632, 636, 637, 638, 645, 646, 647, 648, 649, 655, 659, 662, 664, 667, 668, 670, 679, 682, 690, 691, 695, 714, 718, 723, 725, 726, 731, 733, 734, 741, 744, 745, 748, 751, 755, 758, 761, 764, 770, 771, 773, 775, 778, 790, 791, 792, 796, 797, 813, 829, 832, 833, 839, 842, 854, 866, 879, 884, 885, 889, 899, 901, 904, 905, 906, 916, 933, 946, 948, 955, 969, 998, 1009, 1012, 1028, 1032, 1055, 1082, 1084 y 1091 tienen valores de IC_{50} en el intervalo de 0.01 μM a 0.1 μM, proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 0.1 μM o se espera que proporcionen al menos 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 0.1 μM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 0.0030 μM o 0.010 μM) en el ensayo contra ERK2.

Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 705, 707, 708, 711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100,

1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 609, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134 tienen valores de IC_{50} en el intervalo de 0.001 µM a 0.01 µM, proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 0.01 µM o se espera que proporcionen al menos 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 0.01 µM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 0.00050 µM, 0.0010 µM o 0.0030 µM) en el ensayo contra ERK2.

Ejemplo B

Actividad antiproliferativa

Las actividades antiproliferativas de los compuestos de la invención se determinaron midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento en la línea celular de melanoma humano A375.

La proliferación celular se determinó midiendo la conversión de rezasurina (Alamar Blue) en resorufina en respuesta a la actividad mitocondrial (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). Las células A375 (American Type Culture Collection, Teddington, UK) se cultivaron en Medio Eagle modificado de Dulbecco + 10 % de FBS. Cada pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos negra se cultivó con 2 x 10^3 células en 200 µl de medio de cultivo completo un día antes del tratamiento del compuesto. Las células se incubaron con el compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) al 0.1% (v/v) durante 4 días antes de la adición de 20 µl de Alamar blue. Después de 6 h de incubación adicionales a 37°C, la placa se leyó en un lector Spectramax Gemini (Molecular Devices; excitación 535 nm, emisión 590 nm). Los valores de GI_{50} se calcularon usando una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal (software Prism GraphPad, La Jolla, CA, USA).

En los ensayos que usan A375, los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 29, 41, 42, 46, 49, 50, 51, 53, 58, 60, 62, 68, 78, 81, 88, 97, 98, 100, 102, 108, 110, 112, 115, 116, 120, 122, 124, 128, 130, 134, 137, 144, 145, 146, 147, 149, 154, 155, 157, 158, 163, 165, 168, 170, 174, 176, 177, 179, 184, , 368, 405, 407, 410, 412, 417, 418, 426, 438, 439, 445, 449, 471, 481, 483, 485, 553, 564, 566, 569, 578, 582, 599, 619, 632, 636, 771, 776, 913, 920, 932 y 1055 tienen valores de GI_{50} en el intervalo de 1 µM a 10 µM, proporcionan al menos un 50% de inhibición del crecimiento a una concentración de 10 µM o se espera que proporcione al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 10 µM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 1 µM) en el ensayo contra A375.

En los ensayos que usan A375, los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 43, 47, 48, 54, 55, 56, 57, 59, 63, 64, 66, 67, 70, 72, 74, 75, 76, 82, 83, 84, 85, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 107, 117, 141, 148, 150, 151, 152, 153, 164, 175, 186, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 221, 237, 287, 294, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 328, 337, 369, 371, 381, 383, 386, 389, 398, 401, 406, 413, 415, 416, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 437, 440, 441, 442, 447, 453, 455, 469, 470, 473, 476, 477, 479, 480, 487, 488, 495, 497, 498, 500, 511, 538, 540, 547, 548, 549, 550, 552, 555, 558, 559, 560, 561, 563, 565, 567, 568, 570, 571, 573, 574, 575, 580, 600, 601, 602, 603, 605, 606, 607, 630, 637, 638, 639, 640, 643, 654, 655, 656, 657, 666, 693, 703, 712, 716, 717, 719, 720, 727, 731, 737, 738, 746, 747, 756, 774, 785, 786, 787, 790, 798, 800, 801, 813, 816, 830, 834, 836, 839, 840, 846, 848, 849, 855, 867, 875, 876, 883, 886, 889, 901, 918, 919, 921, 926, 927, 928, 929, 940, 946, 949, 950, 956, 960, 961, 962, 968, 975, 977, 981, 983, 985, 986, 987, 996, 1001, 1002, 1003, 1004, 1008, 1011, 1014, 1015, 1018, 1020, 1027, 1038, 1039, 1042, 1045, 1046, 1047, 1048, 1050, 1051, 1053, 1065, 1073, 1077, 1078, 1113, 1117, 1118, 1121, 1123, 1124, 1132 y 1134 tienen valores de GI_{50} en el intervalo de 0.1 µM a 1 µM, o proporcionan al menos un 50% de inhibición del crecimiento a una concentración de 1 µM o se espera que proporcionen al menos un 50% de inhibición de la actividad a una concentración de 1 µM (basándose en el nivel de inhibición de la actividad a concentraciones de 0.30 µM) en el ensayo contra A375.

En los ensayos que usan A375, los compuestos de los Ejemplos 52, 77, 79, 80, 86, 192 , 209, 232, 240, 261, 264, 265, 271, 282, 283, 291, 292, 316, 324, 325, 326, 327, 334, 335, 336, 342, 347, 348, 349, 351, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 367, 370, 372, 385, 390, 392, 393, 395, 399, 400, 402, 403, 422, 425, 431, 432, 444, 448, 451, 452, 459, 460, 467, 475, 478, 482, 499, 504, 508, 510, 517, 525, 539, 554, 562, 579, 591, 593, 598, 609, 611, 612, 613, 614, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 633, 634, 635, 641, 642, 644, 645, 648, 650, 653, 658, 659, 663, 664, 665, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 681, 682, 687, 688, 689, 692, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 705, 708, 711, 713, 715, 721, 722, 728, 734, 735, 740, 743, 753, 754, 755, 759, 763, 765, 767, 768, 770, 777, 780, 781, 783, 784, 788, 789, 799, 802, 803, 804, 805, 806, 809, 810, 811, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 831, 835, 837, 838, 841, 843, 847, 850, 851, 852, 853, 856, 857, 858, 860, 861, 864, 865, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 877, 878, 882, 887, 888, 890, 894, 895, 896, 897, 898, 900, 902, 903, 907, 908, 912, 914, 915, 922, 924, 925, 931, 935, 936, 941, 942, 943, 944, 945, 952, 953, 954, 957, 958, 959, 963, 964, 965, 966, 970, 971, 972, 973, 974, 976, 979, 980, 982, 984, 988, 989, 990, 992, 995, 999, 1000, 1005, 1007, 1016, 1019, 1023, 1024, 1025, 1026, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1040, 1041, 1043, 1044, 1049, 1052, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1064, 1066, 1067, 1068, 1069, 1071, 1072, 1074, 1075, 1076, 1079, 1080, 1081, 1082, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1092,

1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1114, 1115, 1116, 1119, 1120,1122 y 1126 tienen valores de GI_{50} en el intervalo de 0.01 μM a 0.1 μM o proporcionan al menos un 50% de inhibición del crecimiento a una concentración de 0.1 μM.

En los ensayos que usan A375, los compuestos de los Ejemplos 262, 284, 303, 333, 345, 346, 434, 443, 446, 450, 456, 457, 458, 461, 462, 463, 465, 544, 545, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 592, 596, 597, 598, 609, 647, 649, 652, 667, 675, 683, 684, 685, 686, 690, 694, 742, 757, 769, 782, 808, 812, 815, 859, 862, 880, 881, 891, 892, 909, 910, 911, 923, 930, 934, 947, 951, 997, 1017, 1021, 1022, 1061, 1062, 1063, 1070, 1083, 1125, 1127, 1128, 1129 y 1130 tienen valores de GI_{50} en el intervalo de 0.001 μM a 0.01 μM o proporcionan al menos un 50% de inhibición del crecimiento a una concentración de 0.01 μM.

Los valores de IC_{50} individuales para los compuestos probados en el Ejemplo A están establecidos en la siguiente tabla.

Ejemplo	ERK2 IC_{50} (μM)	Ejemplo	ERK2 IC_{50} (μM)	Ejemplo	ERK2 IC_{50} (μM)
1	0.21	2	0.0030	3	0.0039
4	0.0053	5	0.027	6	0.027
7	46% @ 0.0030	8	0.063	9	0.067
10	0.057	11	0.0019	12	0.27
13	0.014	14	0.016	15	0.023
16	0.0059	17	0.061	18	0.038
19	0.0068	20	0.035	21	0.0050
22	0.0028	23	0.025	24	0.11
25	0.0069	26	0.010	27	0.0039
28	0.29	29	0.014	30	0.19
31	0.044	32	0.10	33	0.031

34	0.0063	35	0.0079	36	0.77
37	0.13	38	0.0035	39	0.038
40	0.0064	41	0.035	42	0.0058
43	0.014	44	0.13	45	0.11
46	0.094	47	0.027	48	0.0088
49	0.045	50	0.020	51	0.17
52	0.062	53	0.027	54	0.027
55	0.0048	56	0.010	57	0.010
58	0.020	59	0.0034	60	0.083
61	0.160	62	0.032	63	0.019
64	0.015	65	0.15	66	0.034
67	46% @ 0.0030	68	0.061	69	0.11
70	0.041	71	0.18	72	0.0068
73	0.50	74	0.0065	75	0.02
76	0.0040	77	0.021	78	0.0052
79	49% @ 0.0010	80	0.0043	81	0.012
82	0.0099	83	0.032	84	0.0097
85	0.0060	86	0.0028	87	0.0040
88	0.016	89	0.20	90	0.043
91	0.056	92	0.14	93	53% @ 0.0030
94	0.0072	95	0.0065	96	0.0028
97	0.04	98	0.012	99	0.057
100	0.020	101	0.0046	102	0.074
103	0.0039	104	0.012	105	0.038
106	0.12	107	0.051	108	0.023
109	0.12	110	0.016	111	0.34

112	0.019	113	1.0	114	0.36
115	0.012	116	0.024	117	0.072
118	0.87	119	0.12	120	0.091
121	0.62	122	0.018	123	0.072
124	0.12	125	1.2	126	0.36
127	5.2	128	0.011	129	0.11
130	0.036	131	0.026	132	0.023
133	0.17	134	0.057	135	0.14
136	0.089	137	0.0087	138	0.16
139	0.16	140	0.12	141	0.009
142	0.033	143	0.17	144	0.023
145	0.032	146	0.034	147	0.09
148	0.029	149	0.032	150	0.010
151	0.0023	152	0.0044	153	0.011
154	0.014	155	0.098	156	0.11
157	0.030	158	0.13	159	40% @ 0.30
160	0.49	161	0.21	162	2.0
163	0.048	164	0.059	165	0.083
166	0.14	167	0.69	168	0.048
169	0.47	170	0.11	171	0.12
172	0.24	173	1.0	174	0.14
175	0.09	176	0.081	177	0.082
178	0.22	179	0.084	180	0.19
181	1.2	182	0.39	183	1.4
184	0.17	185	0.22	186	0.030
187	54% @ 1.0	188	41% @ 0.030	189	0.45

190	0.036	191	0.32	192	0.0068
193	0.0051	194	0.0094	195	0.0051
196	0.0034	197	0.004	198	0.11

199	0.3
200	0.053
201	0.01
202	0.041
203	0.014
204	0.21
205	0.012
206	0.014
207	0.0062
208	0.015
209	0.0033
210	0.01
211	0.019
212	0.013
213	0.095
214	0.01
215	0.33
216	0.022
217	0.042
218	0.014
219	0.01

220	0.021
221	0.0047
222	0.11
223	0.16
224	0.023
225	0.024
226	0.023
227	0.013
228	0.045
229	0.033
230	0.01
231	0.048
232	0.0018
233	0.033
234	0.01
235	0.0085
236	0.022
237	0.0069
238	0.015
239	0.0097
240	0.0061

241	0.0093
242	0.0086
243	0.65
244	0.0078
245	0.038
246	0.033
247	0.054
248	0.038
249	0.078
250	0.074
251	0.27
252	0.031
253	0.023
254	0.016
255	0.31
256	0.06
257	0.026
258	0.25
259	0.08
260	0.0085
261	54% @ 0.0010μM

262	0.0021
263	0.0057
264	0.0025
265	57% @ 0.0030μM
266	0.006
267	0.058
268	0.1
269	0.026
270	0.036
271	0.0054
272	0.012
273	0.036
274	0.061
275	0.039
276	0.1
277	0.079
278	0.031
279	0.38
280	0.0048
281	0.044
282	0.0024
283	0.0026
284	39% @ 0.0010μM
285	0.2
286	0.032

287	0.004
288	0.016
289	0.0063
290	0.0085
291	0.0031
292	48% @ 0.0030μM
293	0.019
294	0.002
295	0.016
296	0.16
297	0.2
298	1.8
299	1.2
300	0.053
301	0.18
302	0.14
303	0.002
304	0.015
305	0.45
306	0.72
307	0.21
308	0.36
309	0.12
310	1.3
311	0.023

312	0.035
313	0.088
314	0.42
315	0.014
316	71% @ 0.0010μM
317	0.0037
318	0.0049
319	0.0059
320	0.011
321	0.0078
322	0.0026
323	0.0021
324	0.0019
325	46% @ 0.0010μM
326	40% @ 0.0010μM
327	40% @ 0.0010μM
328	0.0046
329	0.029
330	0.092
331	0.23
332	59% @ 3.0μM
333	51% @ 0.00050μM, 51% @ 0.0010μM
334	62% @ 0.0030μM
335	0.0029
336	0.0016

337	0.0071
338	0.022
339	0.021
340	0.1
341	0.0038
342	0.0028
343	0.013
344	0.0098
345	57% @ 0.0030μM
346	45% @ 0.0030μM
347	0.0032
348	0.0031
349	0.0047
350	0.054
351	0.0035
352	0.0067
353	0.031
354	0.0052
355	0.0047
356	0.0044
357	0.0038
358	0.0056
359	0.0042
360	0.0039
361	0.035

362	0.016
363	0.22
364	0.08
365	0.0079
367	0.0043
368	0.011
369	0.0056
370	0.0026
371	45% @ 0.0010μM
372	44% @ 0.0010μM
373	0.015
374	0.035
375	0.025
376	0.053
377	0.05
378	0.14
379	0.027
380	0.011
381	0.0052
382	0.13
383	0.0017
384	0.0064
385	41% @ 0.0010μM
386	0.00363
387	0.018

388	0.011
389	55% @ 0.0030μM
390	0.0036
391	0.009
392	0.003
393	0.0042
394	0.034
395	0.0029
396	0.0089
397	0.0069
398	0.0034
399	0.0026
400	0.0024
401	51% @ 0.0030μM
402	0.0036
403	49% @ 0.0030 μM
404	0.32
405	0.033
406	0.0085
407	0.027
408	0.1
409	0.032
410	0.059
411	0.35
412	0.026

413	0.017
414	0.11
415	0.007
416	0.03
417	0.024
418	0.022
419	0.011
420	0.062
421	0.0079
422	0.0042
423	0.0053
424	0.013
425	0.0029
426	0.036
427	0.027
428	0.0055
429	0.0045
430	0.0035
431	0.0037
432	42% @ 0.0010μM
433	0.0069
434	57% @ 0.0010μM
435	0.0064
436	0.0076
437	0.01

438	0.053
439	0.052
440	0.042
441	0.016
442	0.0069
443	0.0019
444	0.0023
445	46% @ 0.0010μM
446	0.09
448	0.0051
449	0.055
450	0.0016
451	0.0017
452	37% @ 0.0010μM
453	0.0064
454	0.009
455	0.0033
456	43% @ 0.0010μM
457	54% @ 0.0010μM
458	55% @ 0.0010μM
459	51% @ 0.0010μM
460	0.0025
461	43% @ 0.0010μM
462	0.0021
463	0.002

464	0.087
465	0.0032
466	0.007
467	52% @ 0.0030μM
469	0.0054
470	0.04
471	0.01
472	0.036
473	0.012
474	0.078
475	0.0033
476	0.0052
477	0.01
478	0.0024
479	0.016
480	0.0028
481	0.0082
482	0.003
483	0.19
484	0.082
485	0.021
486	0.15
487	0.021
488	0.0047
489	0.066

490	0.033
491	0.062
492	0.15
493	0.03
494	0.11
495	0.0094
496	0.18
497	0.012
498	0.0022
499	0.0035
500	0.0073
501	0.24
502	0.052
503	0.17
504	0.0024
505	0.027
506	0.06
507	0.028
508	61% @ 0.0030μM
509	0.0029
510	0.0028
511	0.0036
512	0.0082
513	0.2
514	0.0065

515	0.25
516	0.014
517	0.0034
518	0.051
519	0.016
520	0.38
521	0.66
522	0.0054
523	0.023
524	0.049
525	0.0051
526	0.0069
528	0.15
529	0.0078
530	0.48
531	0.029
532	0.23
533	0.046
534	0.29
535	0.014
536	0.14
537	0.02
538	0.01
539	53% @ 0.0030μM
540	0.0028

541	0.15
542	0.0025
543	0.009
544	60% @ 0.0030μM
545	0.0017
546	0.2
547	0.035
548	0.005
549	0.0084
550	0.055
551	0.14
552	0.031
553	0.12
554	0.0021
555	0.0066
556	0.11
557	0.1
558	0.0085
559	0.017
560	0.0046
561	0.018
562	61% @ 0.0030μM
563	0.01
564	0.016
565	0.0048

566	0.03
567	0.005
568	0.031
569	0.045
570	0.021
571	0.006
572	0.32
573	0.015
574	0.008
575	0.0086
576	0.27
577	0.15
578	0.046
579	0.051
580	0.015
581	0.17
582	0.041
583	40% @ 0.0010μM, 55% @ 0.0030μM
584	48% @ 0.0030μM
585	65% @ 0.0030μM
586	57% @ 0.0030μM
587	35% @ 0.0010μM
588	0.002
589	0.011
590	0.035

591	0.0033
592	38% @ 0.0030μM
593	0.0029
594	0.39
595	0.097
596	0.0019
597	0.0029
598	43% @ 0.0010μM
599	0.015
600	0.0085
601	0.0089
602	0.0036
603	0.0043
604	0.008
605	0.011
606	0.0048
607	32% @ 0.0030μM
608	0.005
609	47% @ 0.0010μM, 50% @ 0.0030μM
610	0.057
611	62% @ 0.0030μM
612	0.0034
613	0.0025
614	0.004
615	0.0013

616	0.0023
617	0.38
618	0.13
619	0.087
620	0.52
621	0.0017
622	60% @ 0.0030μM
623	41% @ 0.0010μM
624	43% @ 0.0010μM
625	0.0027
626	41% @ 0.0010μM
627	0.0059
628	0.004
629	0.0037
630	0.0075
631	0.0067
632	0.013
633	0.006
634	0.0034
635	0.0021
636	0.021
637	0.021
638	42% @ 0.0030μM
639	0.0055
640	0.0038

641	42% @ 0.0010μM
642	0.0017
643	0.0065
644	0.0021
645	55% @ 0.0030μM
646	0.016
647	47% @ 0.0030μM
648	45% @ 0.0030μM
649	50% @ 0.0030μM
650	0.0051
651	0.0061
652	0.0032
653	0.0026
654	0.0026
655	54% @ 0.0030μM
656	0.0024
657	0.0023
658	0.0044
659	46% @ 0.0030μM
660	0.0064
661	0.0099
662	0.015
663	0.0024
664	62% @ 0.0030μM
665	0.003

666	0.0094
667	0.029
668	0.035
669	0.0028
670	42% @ 0.0030μM
671	0.0046
672	42% @ 0.0010μM
673	0.0051
674	0.0025
675	0.0013
676	0.0083
677	0.0062
678	0.0092
679	0.015
680	44% @ 0.10μM
681	0.0034
682	60% @ 0.0030μM
683	0.003
684	0.003
685	0.0025
686	0.0027
687	0.0028
688	0.0026
689	0.0026
690	63% @ 0.0030μM

691	0.031
692	0.0032
693	0.0046
694	0.0025
695	0.03
696	0.0035
697	0.0020
698	0.0023
699	37% @ 0.0010 μM
701	44% @ 0.0030 μM
702	65% @ 0.0030 μM
703	0.0074
705	37% @ 0.0010 μM
706	0.77
707	0.01
708	61% @ 0.0030 μM
709	0.37
711	0.0024
712	0.009
713	55% @ 0.0030 μM
714	36% @ 0.010 μM
715	50% @ 0.0010 μM
716	0.003
717	0.0051
718	0.086

719	0.005
720	0.0067
721	43% @ 0.0010 µM
722	56% @ 0.0030 µM
723	0.029
724	0.16
725	0.036
726	0.011
727	64% @ 0.010 µM
728	0.0038
730	59% @ 0.030 µM
731	45% @ 0.010 µM
732	72% @ 0.030 µM
733	0.015
734	0.012
735	0.0023
737	0.0064
738	45% @ 0.0030 µM
740	0.0021
741	0.035
742	64% @ 0.0030 µM
743	49% @ 0.0030 µM
744	0.04
745	0.022
746	0.0067

747	0.0082
748	0.055
749	0.15
750	0.18
751	0.025
752	0.11
753	66% @ 0.0030 µM
754	0.0076
755	0.021
756	0.0028
757	0.0028
758	0.051
759	0.0055
761	0.037
762	0.2
763	0.0029
764	0.013
765	0.0031
766	0.2
767	0.006
768	56% @ 0.0030 µM
769	40% @ 0.0030 µM
770	33% @ 0.0030 µM
771	53% @ 0.030 µM
773	0.03

774	0.0029
775	0.016
776	0.0026
777	0.0076
778	0.062
779	0.0062
780	0.0044
781	0.0026
782	0.0036
783	0.0038
784	0.002
785	0.0039
786	58% @ 0.0030 µM
787	0.0054
788	54% @ 0.0010 µM
789	42% @ 0.0010 µM
790	0.012
791	0.062
792	0.017
793	0.5
794	0.18
796	0.031
797	0.098
798	0.0061
799	33% @ 0.0010 µM

800	0.0027
801	0.0054
802	0.002
803	0.0017
804	0.002
805	0.0016
806	0.0033
808	71% @ 0.0030 µM
809	37% @ 0.0010 µM
810	64% @ 0.0030 µM
811	68% @ 0.0030 µM
812	60% @ 0.0030 µM
813	0.013
814	0.01
815	71% @ 0.0030 µM
816	0.0043
817	52% @ 0.0030 µM
818	0.0035
819	0.0019
820	0.0024
821	0.37
822	0.0032
823	0.0019
824	0.0028
825	0.0026

826	0.0035
827	60% @ 0.0030 µM
828	0.0017
829	0.083
830	0.0086
831	0.0077
832	0.024
833	0.027
834	0.0073
835	0.0074
836	0.0097
837	64% @ 0.0030 µM
838	0.0028
839	0.014
840	0.0099
841	0.0043
842	0.064
843	49% @ 0.0030 µM
844	0.0026
846	0.0088
847	0.0046
848	0.0069
849	0.0091
850	43% @ 0.0010 µM
851	40% @ 0.0010 µM

852	57% @ 0.0030 µM
853	39% @ 0.0010 µM
854	0.052
855	0.0065
856	0.0028
857	47% @ 0.0010 µM
858	71% @ 0.0030 µM
859	35% @ 0.0010 µM
864	0.0031
865	0.0024
866	54% @ 0.030 µM
867	0.0069
868	0.0055
869	0.0025
870	54% @ 0.0030 µM
871	0.0095
872	0.0016
873	64% @ 0.0030 µM
874	0.26
875	0.0045
876	0.0067
877	0.004
878	0.0023
879	36% @ 0.010 µM
880	0.0033

881	56% @ 0.0030 µM
882	0.0038
883	55% @ 0.0030 µM
884	0.019
885	0.054
886	0.01
887	0.0018
888	63% @ 0.0030 µM
889	0.011
890	0.0023
891	0.0018
892	67% @ 0.0030 µM
893	0.21
894	0.002
895	0.005
896	42% @ 0.0010 µM
897	47% @ 0.0010 µM
898	55% @ 0.0030 µM
899	0.07
900	0.0036
901	0.012
902	0.0033
903	56% @ 0.0030 µM
904	0.024
905	0.1

906	0.047
907	0.002
908	0.0039
909	0.0018
910	0.0024
911	42% @ 0.0030 µM
912	0.0058
913	0.0028
914	0.0033
915	0.0041
916	0.068
917	0.31
918	0.0023
919	0.0021
920	64% @ 0.0030 µM
921	0.0027
922	57% @ 0.0030 µM
924	0.0035
925	43% @ 0.0010 µM
926	42% @ 0.0030 µM
927	0.0037
928	40% @ 0.0030 µM
929	0.0018
930	35% @ 0.0010 µM
931	0.0025

932	0.009
933	0.054
934	0.0011
935	47% @ 0.0030 µM
936	0.0017
937	0.15
938	0.3
939	40% @ 3.0 µM
940	0.0073
941	0.0041
942	0.0021
943	0.0025
944	0.0057
945	0.0021
946	0.011
947	0.0013
948	0.057
949	0.0034
950	0.0055
951	65% @ 0.0030 µM
952	0.0017
953	0.0015
954	0.0044
955	0.03
956	0.0061

957	38% @ 0.0010 µM
958	0.0052
959	44% @ 0.0010 µM
960	0.0052
961	0.0039
962	0.0016
963	0.004
964	0.0021
965	0.0024
966	0.0047
967	0.57
968	0.003
969	0.071
970	0.0031
971	0.004
972	0.0029
973	40% @ 0.0010 µM
974	0.0029
975	0.0051
976	0.0021
977	0.0023
978	62% @ 0.30 µM
979	52% @ 0.0030 µM
980	0.0051
981	0.0073

982	0.0034
983	0.0074
984	0.0026
985	0.0035
986	0.0056
987	0.0041
988	0.0014
989	48% @ 0.0010 µM
990	0.003
991	0.19
992	0.0031
993	0.43
994	0.12
995	66% @ 0.0030 µM
996	0.0015
997	0.0014
998	0.027
999	0.0023
1000	70% @ 0.0050 µM
1001	0.0026
1002	0.0035
1003	0.0028
1004	0.0037
1005	0.0019
1006	54% @ 1.0 µM

1007	0.0021
1008	0.0028
1009	0.07
1010	0.0055
1011	0.0028
1012	0.038
1013	0.2
1014	0.0071
1015	42% @ 0.0010 µM
1016	0.0021
1017	38% @ 0.0010 µM
1018	0.0056
1019	43% @ 0.0010 µM
1020	0.0044
1021	60% @ 0.0030 µM
1022	0.0027
1023	35% @ 0.0010 µM
1024	0.0028
1025	0.0026
1026	0.0037
1027	0.0047
1028	0.014
1029	0.0035
1030	0.0034
1031	0.0023

1032	0.07
1033	0.003
1034	35% @ 0.0010 µM
1035	0.0039
1036	0.0035
1036	0.0027
1039	0.0026
1040	69% @ 0.0030 µM
1041	38% @ 0.0010 µM
1042	52% @ 0.0030 µM
1043	65% @ 0.0030 µM
1044	41% @ 0.0010 µM
1045	0.0017
1046	0.0037
1047	44% @ 0.0010 µM
1048	0.0015
1049	50% @ 0.0030 µM
1050	42% @ 0.0010 µM
1051	0.0026
1052	0.0044
1053	0.0083
1054	0.0018
1055	0.041
1056	54% @ 0.0010 µM
1057	0.0022

1058	0.0017
1059	0.11
1060	51% @ 0.0030 µM
1061	68% @ 0.0030 µM
1062	0.0022
1063	0.0016
1064	0.0024
1065	63% @ 0.0030 µM
1066	0.0031
1067	38% @ 0.0010 µM
1068	0.0037
1069	0.004
1070	51% @ 0.0030 µM
1071	65% @ 0.0030 µM
1072	0.0012
1073	0.0021
1074	0.01
1075	0.0027
1076	0.0028
1077	0.004
1078	0.003
1079	48% @ 0.0010 µM
1080	45% @ 0.0010 µM
1081	0.0054
1082	0.017

1083	0.0023
1084	0.012
1085	0.003
1086	0.0023
1087	56% @ 0.010 µM
1088	0.0094
1089	0.0029
1090	0.0044
1091	0.059
1092	32% @ 0.0010 µM
1093	45% @ 0.0010 µM
1094	38% @ 0.0010 µM
1095	0.0016
1096	65% @ 0.0030 µM
1097	0.0026
1098	71% @ 0.0030 µM
1099	36% @ 0.0010 µM
1100	70% @ 0.010 µM
1101	35% @ 0.0010 µM
1102	61% @ 0.0030 µM
1103	67% @ 0.0030 µM
1104	37% @ 0.0030 µM
1105	0.0016
1106	0.0022
1107	0.0043

1108	0.0032
1109	0.0031
1110	46% @ 0.0010 µM
1111	51% @ 0.0030 µM
1112	0.0015
1113	0.0075
1114	0.0015
1115	0.0016
1116	59% @ 0.0030 µM

1117	0.0028
1118	0.0029
1119	41% @ 0.0010 µM
1120	0.003
1121	45% @ 0.0030 µM
1122	0.0024
1123	0.0033
1124	0.0025
1125	50% @ 0.0010 µM

1126	0.0028
1127	60% @ 0.0030 µM
1128	43% @ 0.0030 µM
1129	0.0024
1130	51% @ 0.0010 µM
1131	0.0059
1132	0.0060
1133	0.071
1134	47% @ 0.0030 µM

Protocolo de combinación para la proliferación celular

El efecto de un compuesto de la fórmula (0) (Compuesto I) en combinación con un agente anticanceroso (Compuesto II) se puede evaluar usando la siguiente técnica. Se sembraron líneas celulares cancerosas humanas (por ejemplo, A375) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a una concentración de 2 $x10^3$ – 4 $x10^3$ células/pocillo. Las células se dejaron recuperar durante 16-24 horas antes de la adición de los compuestos o del control de DMSO (DMSO al 0.1-0.5%). Las células se incubaron con el compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) al 0.1% - 0.5% (v/v) durante 72-96 horas antes de la adición de 20 µl Alamar blue. Después de 6 h de incubación adicionales a 37°C, la placa se leyó en un lector Spectramax Gemini (Molecular Devices; excitación 535 nm, emisión 590 nm). Los valores de GI_{50} se calcularon usando una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal (software Prism GraphPad, La Jolla, CA, USA). Se determinó la GI_{50} para el Compuesto II en presencia de dosis variables del Compuesto I. Se determinó la sinergia cuando la GI_{50} disminuyó en la presencia de dosis sub-eficaces del Compuesto I. La aditividad se determinó cuando la respuesta al Compuesto II y al Compuesto I juntos dio como resultado un efecto equivalente a la suma de los dos compuestos individualmente. Los efectos antagonistas se definieron como aquellos que provocan que la GI_{50} aumente, es decir, aquellos en los que la respuesta a los dos compuestos fue menor que la suma del efecto de los dos compuestos.

Formulaciones farmacéuticas

(i) Formulación de los comprimidos

Una composición de comprimido que contiene un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se define en la presente memoria se prepara mezclando una cantidad adecuada del compuesto (por ejemplo 50-250 mg) con un diluyente, disgregante, agente de compresión y/o emoliente adecuado. Un posible comprimido comprende 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y se comprime para formar un comprimido de una forma conocida. Opcionalmente, la tableta comprimida puede estar recubierto con una película.

(ii) Formulación de las cápsulas

La formulación de una cápsula se prepara mezclando 100-250 mg (por ejemplo, 100 mg) de un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se define en la presente memoria con una cantidad equivalente de lactosa (por ejemplo, 100 mg) y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándares. Se puede incluir un disgregante y/o emoliente adecuado en las cantidades adecuadas según se necesite.

(iii) Formulación inyectable I

Una composición parenteral para la administración por inyección se puede preparar disolviendo un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se define en la presente memoria (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene propilenglicol al 10% para proporcionar una concentración del compuesto activo del 1.5 % en peso. La solución después se esteriliza mediante filtración, se rellena en

una ampolla y se sella. Opcionalmente, la solución se puede hacer isotónica antes de la esterilización.

(iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral para inyección se prepara disolviendo en agua un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se define en la presente memoria (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), filtrando de manera estéril la solución y rellenado en viales o ampollas de 1 ml sellables o jeringa prellenada.

(v) Formulación inyectable III

Una formulación para administración i.v. mediante inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas (por ejemplo, en forma de sal) en agua a 20 mg/ml y opcionalmente después se ajusta para la isotonicidad. Después el vial se sella y se esteriliza mediante autoclave. Alternativamente, se puede llenar en una ampolla o vial o jeringa prellenada, se esteriliza mediante filtración y se sella.

(vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para administración i.v. mediante inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un tampón (por ejemplo, acetato 0.2 M pH 4.6) a 20 mg/ml. Después el vial se sella y se esteriliza mediante autoclave. De manera alternativa, una jeringa prellenada se sella después y se esteriliza mediante autoclave o se esteriliza mediante filtración y se sella.

(vii) Formulación de inyección subcutánea o intramuscular

Una composición para administración subcutánea (o intramuscular) se preparar mezclando un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se define en la presente memoria con aceite de maíz de grado farmacéutico para proporcionar una concentración de 5-50 mg/ml (por ejemplo, 5 mg/ml). La composición se esteriliza y se rellena en un recipiente adecuado.

(viii) Formulación liofilizada

Alícuotas del compuesto formulado de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas se colocan en recipientes de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelamiento de un paso a (- 45ºC). La temperatura se aumenta a - 10°C para la hibridación, después se reduce para congelarlo a - 45°C, seguido de un secado primario a + 25°C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido por un secado secundario con más pasos si la temperatura alcanza los 50°C. La presión durante el secado primario y secundario se fija a 80 militor.

(ix) Formulación inyectable II

Alícuotas del compuesto formulado de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas tal y como se definen en la presente memoria se colocan en recipientes de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelamiento de un paso a (- 45ºC). La temperatura se aumenta a - 10°C para la hibridación, después se reduce para congelarlo a - 45°C, seguido de un secado primario a + 25°C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con más pasos si la temperatura alcanza los 50°C. La presión durante el secado primario y secundario se fija a 80 militor.

(x) Formulación liofilizada para su uso en la administración intravenosa III

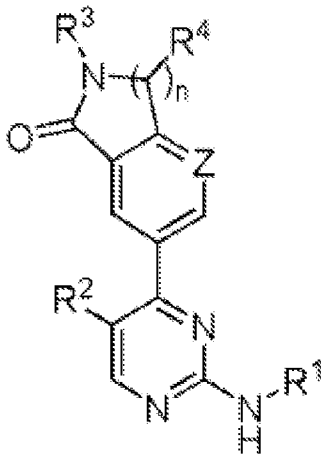
Se prepara una solución tamponada acuosa disolviendo un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas en un tampón. La solución tampón se llena, con filtración para eliminar la materia particulada, en un recipiente (tal como un recipiente de vidrio de tipo 1) que después se sella parcialmente (por ejemplo, por medio de un tapón Fluorotec). Si el compuesto y la formulación son suficientemente estables, la formulación se esteriliza mediante autoclave a 121°C durante un período de tiempo adecuado. Si la formulación no está estable para el autoclave, se puede esterilizar usando un filtro adecuado y se puede llenar en condiciones estériles en recipientes estériles. La solución se liofiliza usando un ciclo adecuado. Al completar el ciclo de liofilización, los recipientes se vuelven a llenar con nitrógeno a presión atmosférica, se tapan y se aseguran (por ejemplo, con un sello de aluminio). Para la administración intravenosa, el sólido liofilizado se puede reconstituir con un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal y como una solución salina al 0.9 % o dextrosa al 5 %. La solución se puede dosificar tal cual está o se puede diluir más en una bolsa de infusión (que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal y como una solución salina al 0.9 % o dextrosa al 5 %), antes de la administración.

(xii) Polvo en un recipiente

Una composición para la administración oral se prepara llenando un recipiente o vial con un compuesto de las fórmulas (0), (1) y las subfórmulas de las mismas. La composición después se reconstituye con un diluyente adecuado por ejemplo, agua, jugo de frutas, o un vehículo comercialmente disponible tal y como OraSweet o Syrspend. La solución reconstituida se puede administrar en vasos de dosis o jeringas orales para la administración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (2):



(2)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable ; en donde:

n es 1 o 2;

Z se selecciona de C-R^z y N;

R^z se selecciona de hidrógeno; halógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi;

R^1 se selecciona de:

-$(Alk^1)_t$-Cyc^1; en donde t es 0 o 1; y Alk^1 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi; y

-grupos hidrocarburo acíclicos de C_{1-6} que están sustituidos o no sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^5 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; y ciano; y en donde 1 o 2, pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo se pueden sustituir con O o N;

Cyc^1 es un grupo cíclico seleccionado de (a) grupos heterocíclicos y carbocíclicos bicíclicos y monocíclicos no aromáticos de 3 a 9 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N, S, S(O) y $S(O)_2$; (b) grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo de los cuales 1 es N y los otros, cuando están presentes, se seleccionan de O, N y S; y (c) grupos carbocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros; en donde cada grupo cíclico (a), (b) y (c) está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^6 seleccionados de hidroxi; oxo; flúor; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd' y Hyd^1; donde Hyd^1 es un grupo hidrocarburo no aromático de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de flúor, hidroxilo y metoxi;

R^2 se selecciona de hidrógeno; halógeno; y grupos hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

R^3 es hidrógeno o un grupo L^1-R^7;

R^4 se selecciona de hidrógeno; metoxi; y alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono o dialquilamino de C_{1-2}, un grupo amino cíclico o metoxi; en donde el grupo amino cíclico es un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro del anillo del heteroátomo seleccionado de O, N y S, en donde el grupo amino cíclico se une mediante un miembro del anillo de nitrógeno del mismo al alquilo de C_{1-3}, y en donde el grupo amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; siempre que no más de un R^4 pueda ser diferente a hidrógeno o metilo;

L^1 se selecciona de un enlace; Alk^2, Alk^2-O y Alk^2-C(=O) en donde Alk^2 es un grupo alquileno ramificado o de cadena lineal de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidro-

xi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y flúor;

R^7 se selecciona de:

- hidrógeno;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

R^8 se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}, estando el grupo hidrocarburo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4}, y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros que contienen 1-2 miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O y N, en donde el monoalquilamino de C_{1-4}, dialquilamino de C_{1-4} y anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-3};

R^9 se selecciona de:

- hidrógeno;
- un grupo heterocíclico o carbocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; y
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son miembros de anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S, estando el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10}; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11};

o NR^8R^9 forma un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 12 miembros de anillo en donde, además del átomo de nitrógeno de NR^8R^9, el grupo heterocíclico opcionalmente contiene 1 o 2 miembros adicionales del anillo del heteroátomo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de S; y en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10};

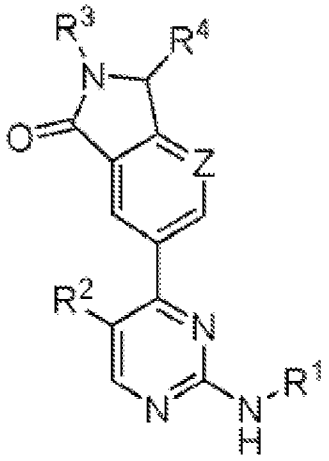
R^{10} se selecciona de:

- halógeno; hidroxi; oxo; ciano;
- OR^{12} en donde R^{12} es alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, estando cada uno opcionalmente sustituido con halógeno;
- un grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi; oxo; halógeno; ciano; caboxi; amino; mono o dialquilamino de C_{1-4}; y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos heterocíclicos y carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} seleccionados de hidroxi; halógeno; ciano; amino; $-NH(Hyd^1)$; $-N(Hyd^1)_2$; y $-(O)_v$-Hyd^1 donde v es 0 o 1; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo acíclico de C_{1-8} se pueden sustituir opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^{11}; y
- grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros del anillo de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S, en donde los grupos carbocíclicos y

heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo de C_{1-4}.

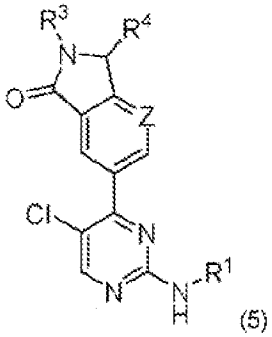
2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (3):



(3)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y Z son como se definen en la reivindicación 1; y

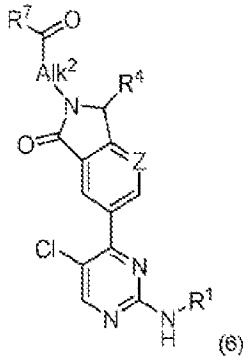
3. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (5):



(5)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde R^1, R^3, R^4 y Z son como se definen en la reivindicación 1.

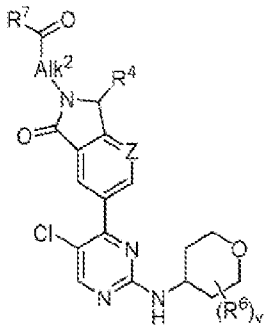
4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (6):



(6)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1, R^4, R^7, Alk^2 y Z son como se definen en la reivindicación 1; o

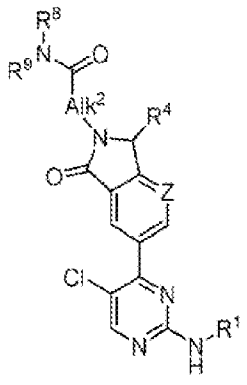
5. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (7):



(7)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^4, R^6, R^7, Alk^2 y Z son como se definen en la reivindicación 1 y v es 0, 1, 2 o 3; o

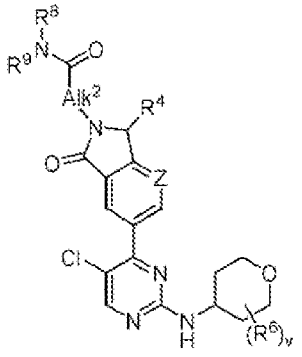
6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (8):



(8)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1, R^4, R^8, R^9, Alk^2 y Z son como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (9):



(9)

o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^4, R^6, R^8, R^9, Alk^2, Z son como se definen en la reivindicación 1 y v es 0, 1, 2 o 3.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 o una sal o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

R^4 es hidrógeno;

v es 0;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado de C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo,

dos) sustituyentes seleccionados de hidroxi y un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes R^{10};

R^{10} se selecciona de flúor, metil, metoxi y dimetilamino;

Alk^2 se selecciona de CH_2 y $CH(CH_3)$; y

Z es CH.

9. Un compuesto seleccionado de:

Ácido 2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acético

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclobutil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclohexil) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-metiloxetan-3-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(4,4-difluorociclohexil) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(7-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilacetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopropil) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopentil) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{1H,2H,3H,4H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-metilbutan-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(2S)-2-(trifluorometil) piperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-

isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(4-metiloxan-4-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclopropilpropan-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(2-{2-azabiciclo [2.2.1]heptan-2-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metilpentan-2-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-metilpentan-3-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(octahidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-{octahidrociclopenta[b]pirrol-1-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(oxan-4-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-{octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(2-{2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,6-dimetiloxan-4-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metiloxan-4-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)acetamida

2-(2-{8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-feniletil) acetamida

2-[2-(azepan-1-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-cloro-2-metoxifenil) metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(5-cloro-2-metoxifenil) metil]acetamida

2-{2-[(4aR,8aR)-decahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclohexilpropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-fluorofenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(5-fluoro-2-metoxifenil) metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-fluoro-2-metoxifenil) metil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(1-metilciclopentil) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(1-metilciclobutil) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-clorofenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentil-N-metil aceta-mida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2-metoxifenil)metil] ace-tamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(3-fenilazetidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-fenilpropan-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(3S)-3-fenilpiperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[(3R)-3-fenilpiperidin-1-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-etilacetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,2-dimetiloxan-4-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-feniletil]acetamida

N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxietil) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclobutil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3-feniloxetan-3-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[1-(hidroxilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-[2-(terc-butilamino)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxietil) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-metilacetamida

N-terc-butil-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-metil acetamida

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil acetamida

N-terc-butil-N-metil-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida

N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil acetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(hidroximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentil acetamida

N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(oxolan-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-[(5-terc-butil-1,2-oxazol-3-il)metil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(oxolan-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-[2-(terc-butoxi)etil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(ciclopentiloxi)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(pirrolidin-2-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N,2-dimetilpropanamida

(2R)-N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilpropanamida

N-terc-butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-metilpropanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(1-terc-butil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

7- {2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

2-(ciclopropil metil)-6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-bencil-N-metil-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-metil-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-feniletil) acetamida

6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona

2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

2-(6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Sal del formiato de 6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

Ácido 3-(6-{5-Cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico

6-{5-Cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetato de terc-butilo

N-terc-Butil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclohexil-N-metilacetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(2-{4-azaspiro[2.5] octan-4-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopropil-N-metil acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclohexil acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2-etilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metilbutan-2-il) acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentil acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(oxan-4-il) acetamida

6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-terc-butil-N-metil-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

N-terc-butil-2-(6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil acetamida

6-{5-fluoro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

4-[(5-cloro-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}pirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

6-{5-cloro-2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxolan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-[2-(terc-butilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-[5-cloro-2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[cis-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(1-acetilazetidin-3-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(2,2-dimetiloxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(3-metiloxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-[5-cloro-2-({8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il}amino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-[5-cloro-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}amino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-terc-butil-N-metil-2-(6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

6-{5-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-etil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Clorhidrato de 6-{5-cloro-2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-Cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-2-[2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro -1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(etenil)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{2-[(oxan-4-il)amino]-5-(propan-2-il)pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro -1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclopropil)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-1-fenoxipropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-feniletil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclohexiletil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-ciclohexiletil)-N-metilacetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-(2-feniletil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-feniletil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(piridin-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piridin-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(piridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,5-dimetilfenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(piridin-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(pirazin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-cloropiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-cianopiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpiridin-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(pirimidin-5-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-5-il}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-{imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il}etil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)acetamida (racémico trans)

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)acetamida (racémico cis)

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-(tiofen-2-il)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(tiofen-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-i)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)etil]acetamida

N-[(1R)-1-(3-terc-butilfenil)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxipropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-il]-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-cianopiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclohexil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-etoxipiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-etilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida TFA

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}etil)acetamida

3-{1-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(S)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(R)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piperidin-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(R)-1-((S)-piperidin-3-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(R)-1-((R)-piperidin-3-il)etil]acetamida

N-[1-(1-acetilpiperidin-3-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

N-[(R)-1-((S)-1-acetilpiperidin-3-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

N-[(R)-1-((R)-1-acetilpiperidin-3-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

6-{5-Cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)amino]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-Cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetato de metilo

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(oxan-3-il)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(oxan-4-il)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(ciclohexilmetil)acetamida

N-[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-ciclohexiletil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[1-(hidroximetil)ciclohexil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(S)-(1-hidroxiciclopropil)(fenil)metil]acetamida

N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxolan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(oxolan-3-il)metil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(oxolan-2-il)metil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida 2-(6-{2-[(1 -acetilazetidin-3-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{2-[(1 -acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-2-{2-[(3S)-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-2-{2-[(3R)-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[2-(propan-2-il)oxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-bromo-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-bromo-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)propil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-hidroxipropanamida

(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-etoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(difluorometil)fenil]etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hyidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(3-metoxifenil)metil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-3-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(5-metoxi-2-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]etil]-3-hidroxipropanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1-hidroxiciclopropil)(fenil)metil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxipropil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-acetamidoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(cianometil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-hidroxietil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-5-cloropirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}amino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(3R)-oxan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(3S)-oxan-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(etilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(7-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-oxo-2-[6-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(4-metil-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-cianofenil)-propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-feniletil]acetamida

(trans) 2-{2-[(4aS,8aR)-decahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(metoximetil)fenil]metil}acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenilbutan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(hidroximetil)fenil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[2-(2-hidroxietoxi)fenil]metil}acetamida

3-[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbonitrilo

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenilpropil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-hidroxi-1-[4-(propan-2-iloxi)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-2-(2-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-i)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[3,3-difluoro-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(3-metil-3-fenilazetidin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-3-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(3S)-7-fluoro-3-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-(2-bencil-1-hidroxipropan-2-il)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etill]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-i}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-fenilbutan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]piridin-8-il}etil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)-2-hidroxietil]-acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-ciclopropilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometil)fenil]-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxipropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(oxolan-2-il)fenil]etil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-[2-(7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

N-(2-aminoetil)-N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(2-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(hidroximetil)fenil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-2-fenilpropan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-cianofenil)propan-2-il]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1R)-5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-{2-[1-(aminometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[7-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-fluorofenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(hidroximetil)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(etoximetil)fenil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(3-propoxifenil)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(etanosulfonil)fenil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piridin-4-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-ciclopropilfenil)metil]acetamida

N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metoxi-2-fenilpropan-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2-metoxi-5-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piridin-3-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-dimetilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[3-(1H-pirrol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-hidroxi-1-(4-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-pirrol-1-il) fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2-fluorofenil)metil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-metanosulfonilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(quinoxalin-6-il)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(2-metilpropil) fenil]etil}acetamida

N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(3-metoxifenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,4-difluorofenil) etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3-cianofenil)etil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[4-(hidroximetil)fenil] metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)etil]acetamida

N-(1-{[1,1 '-bifenil]-4-il}etil)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,4-difluorofenil)etil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(morfolin-4-il)fenil] etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(3-fluorofenil)metil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[4-(piperidin-1-il)fenil]etil} acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,5-difluorofenil)etil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(4-propoxifenil)metil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(3-metoxifenil)metil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-[3-(hidroximetil)fenil] propan-2-il}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-hidroxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]etil]acetamida

N-[(1R)-1-[3-(2-aminoetoxi)fenil]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-fenilpropil] acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida

N-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-({4-[(tiofen-2-il)metil]fenil}metil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilpirrolidin-3-il) acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida

N-[(1,3-benzotiazol-5-il)metil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(2-{10-azatriciclo[6.3.1.02,7]dodeca-2,4,6-trien-10-il}-2-oxoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(2,3-difluorofenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(2R)-3,3-dimetilbutan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-metil-4-fenilbutan-2-il)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-propoxifenil)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(4-propoxifenil)etil] acetamida

(2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{2-[4-(pirimidin-2-il)fenil] propan-2-il}acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H,9H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[3-(pirimidin-2-il)fenil]metil} acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(naftalen-2-il)metil] acetamida

4-{[2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamido]metil}-N-ciclopropilbenzamida

N-{[4-(azetidin-1-carbonil)fenil]metil}-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-1-fenilpropil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(piridin-3-il)propan-2-il]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-i}-2-(2-oxo-2-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il}etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-difluoroetil) fenil]-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxipropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxipropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxipropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-ciclopropoxifenil) -2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida (estereoquímica relativa cis)

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[3-(hidroximetil)-3-metilazetidin-1-il]-2-oxoetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-N-metilacetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]acetamida

2-(6-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((1S,2S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxipropil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(metoximetil)fenil]etil]acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

N-terc-butil-2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metilacetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilciclopropil)acetamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-(2-hidroxietil)-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)acetamida

2-[1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-terc-butil-N-metilacetamida

3-(2-aminoetil)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-[1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-(2-fenilpropan-2-il)acetamida

2-[1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-[(1S)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-[(1R)-1-(2-aminoetil)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-((S)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-

metoxifenil) etil)acetamida

2-((R)-5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi fenil)etil)acetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

2-((R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

2-((S)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

6-(5-cloro-2-{[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

6-(5-cloro-2-{[3-(hidroximetil)ciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(Trans) 6-(5-cloro-2-{[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(Cis)6-(5-cloro-2-{[(3S,4S)-3-hidroxioxan-4-il]amino}pirimidin-4-il)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida (2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{2-[(2-fenilpropan-2-il)oxi]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(2-fenilpropan-2-il)acetamida

3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)etil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

3- {5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6-[2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)-2-oxoetil]-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il]-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-[3-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2 R)-2-[3-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H, 6H, 7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-

il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]propanamida

2-[3-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il]-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]acetamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]butanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]butanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-

2,3-dihidro-1H-inden-1-il]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(hidroximetil)fenil]etil]propanamida

(2R)- (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R,3S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-feniletil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-4-hidroxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-Cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-(5-(5-cloro-2-((oxan-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(2-hidroxietil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)acetamida

(R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-

metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida

(R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida

(2R)-2-[3-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-{1-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-3-hidroxi-N-[1-(3-metilfenil)ciclopropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-hidroxi-N-[1-(3-metilfenil)ciclopropil]propanamida

2-(1-bencil-2-oxopirrolidin-3-il)-6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-4-(dimetilamino)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]butanamida

2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{5-metil-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]acetamida

N-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetamida

(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(quinolin-7-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil)acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[4-(pirimidin-2-il)fenil]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[4-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)fenil]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{4-[4-(hidroximetil)pirimidin-2-il]fenil}etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(piridin-2-il)ciclopropil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-ciclopentilpropanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-metilciclopentil)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(1-fenilpiperidin-3-il)acetamida

(2R)-N-bencil-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-2-metilpropanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil)acetamida (Estereoisómero 1)

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(3,3-difluoro-1-fenilpropil)acetamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

1-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]ciclopropan-1-carboxamida

1-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]ciclopropan-1-carboxamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-{[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil}acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[1-(dimetilamino)-3-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)propil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,4-oxazepan-6-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-acetamidopirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,1-dioxo-1λ6-tian-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1-oxo-1λ4-tian-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Estereoisómero 1)

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Estereoisómero 2)

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(metilamino)butanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamidi

2-(6-{5-cloro-2-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil]acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]etil]propanamida

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Estereoisómero 1)

2-(5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-[2-(metilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxipropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxipropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)propil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(ciclobutilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S)-1-(2-etilfenil)-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-3-hidroxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida (Estereoisómero 1)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida (Estereoisómero 3)

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)butil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)butil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida (Estereoisómero 1')

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]propanamida (Estereoisómero 2')

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(1-oxo-1λ5-piridin-2-il)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-fluoropiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metilpiridin-2-il)etil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]acetamida

2-(5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida (Estereoisómero 1)

2-(5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilbutil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(metilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(difluorometil)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpentil]acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-fenilpentil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxibutil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida (Estereoisómero 1)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-fluorooxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-ciano-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{2-[etil(metil)amino]piridin-4-il}-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[1-(1-fenilazetidin-3-il)etil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxibutil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(1,4-oxazepan-6-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etil]acetamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]acetamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-fenilpropil)acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1S,2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-fenilpropil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorofenil)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(morfolin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-metoxi-1-feniletil]acetamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoropiridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil]acetamida

2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil]acetamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[1-(3-fluoro-5-metilfenil)-2-hidroxibutil]propanamida

(2R)-2-{6-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]acetamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]piridin-7-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(2R)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoropiridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piridin-4-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metiltiofen-3-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida (Estereoisómero 1)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida (Estereoisómero 2)

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(tiomorfolin-4-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-4-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[etil(metil)amino]piridin-4-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{5-cloro-2-[etil(metil)amino]piridin-4-il}-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-4-il}etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-[(1R)-5-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-hidroxipropanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-(oxan-4-il)propanamida

6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-2-[(2R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

2-[(1R)-5-[5-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxibutil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)butil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]piridin-4-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]piridin-4-il}etil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluorofenil}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[5-fluoro-2-(metilamino)piridin-4-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[5-fluoro-2-(metilamino)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

2-[(1R)-5-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]acetamida

(2S)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(etilamino)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1R)-1-[5-cloro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S,2S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxibutil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]piridin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]eti]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

2-(3-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]acetamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)-3-fluoropiridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2S)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluorofenil}-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2 R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-trideuterometoxifenil]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-trideuterometoxifenil]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(etilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3R)-1-metil-6-oxopiperidin-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(3S)-1-metil-6-oxopiperidin-3-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[3-cloro-6-(metilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metoxipirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]piridin-2-il}-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-cloro-6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(2-etoxipiridin-4-il)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]-2-(6-{2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[cis-3-metoxiciclobutil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-metoxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[trans-4-hidroxiciclohexil]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-[6-(5-cloro-2-{[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino}pirimidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(3-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-N-[(1S)-1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-2-hidroxietil]-2-(6-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxetan-3-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(etilamino)piridin-2-il]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-{6-[(metilamino)metil]piridin-2-il}etil]propanamida y

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etil]propanamida

o una sal o tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida;

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida;

(R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida;

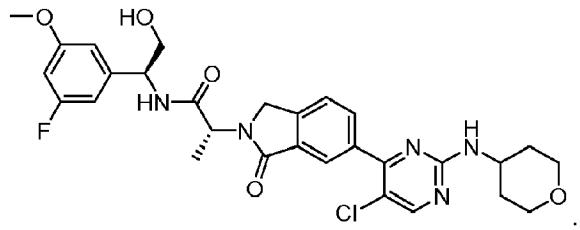
(R)-2-(6-(5-cloro-2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-((S)-1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-hidroxietil)propanamida;

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]propanamida;

(2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1R)-1-[3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]propanamida; y ventas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula:



13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-metoxipiridin-4-il)etil]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que es adecuada para administración oral.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, agentes anticancerígenos).

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16:

(a) para uso en medicina; o

(b) para uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por ERK1/2; o

(c) para uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer; o

(d) para uso en la profilaxis o tratamiento de carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer de esófago, riñón, colon, colorrectal, pulmón (p. ej. mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón), cáncer de mama, vejiga, gastrointestinal, ovario y próstata; o

(e) para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección con Ras mutante, BRAF mutante o MEK mutante; o

(f) para uso en la profilaxis o tratamiento de neoplasias hematológicas;

(g) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de leucemias y linfomas; o

(h) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [LLA], leucemia linfocítica crónica [LLC], linfomas de células B como el linfoma difuso de células B grandes [LDCBG], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de células T, linfomas de células asesinas naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gammapatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos postrasplante); o

(i) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de neoplasias hematológicas y afecciones relacionadas de linaje mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [LMA], leucemia mielógena crónica [LMC], leucemia mielomonocítica crónica [LMMC], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); o

(j) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de adenomas y carcinomas; o

(k) para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en el que el compuesto o la composición se utiliza en combinación con uno o más compuestos o terapias diferentes;

(l) para la profilaxis o el tratamiento de estados patológicos o afecciones seleccionados entre tumores de origen epitelial; neoplasias hematológicas y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de neoplasia maligna limítrofe; tumores de origen mesenquimal; tumores derivados de células de la cresta neural; tumores del sistema nervioso central o periférico; tumores endocrinos; tumores oculares y anexiales; tumores de células germinales y trofoblásticos; y tumores pediátricos y embrionarios; o síndromes, congénitos o de otro tipo, que dejan al paciente susceptible a la malignidad; o

(m) para la profilaxis o el tratamiento de cánceres de páncreas; o

(n) para la profilaxis o el tratamiento de melanoma NRas y LMA NRas; o

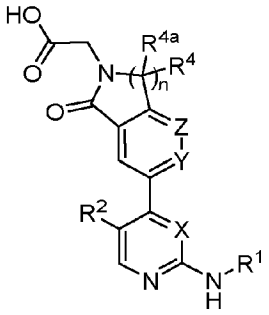
(o) para la profilaxis o el tratamiento de cáncer de pulmón KRas, cáncer de páncreas KRas o cáncer colorrectal KRas (CCR); o

(p) para la profilaxis o el tratamiento de cáncer colorrectal BRAF (CCR), cáncer de pulmón BRAF o melanoma BRAF.

18. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (2) y sus subfórmulas como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, método que comprende:

(a)

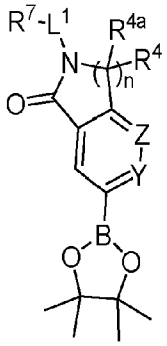
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

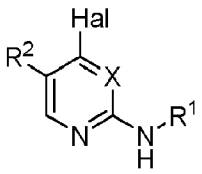
con un compuesto de fórmula HNR^8R^9 en condiciones de formación de amida; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

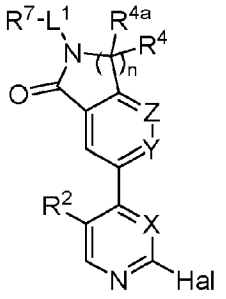
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en presencia de un catalizador de paladio, en el que Hal es un grupo lábil adecuado tal como haluro; o

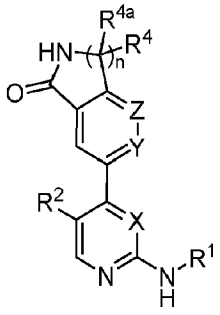
(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que Hal es un grupo lábil adecuado tal como haluro, con un compuesto de fórmula R^1NH_2; o

(iv) hacer reaccionar un compuesto o fórmula (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula R^7L^1-J, en la que J es un grupo saliente adecuado; y/o

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (2) y sus subfórmulas; y/o

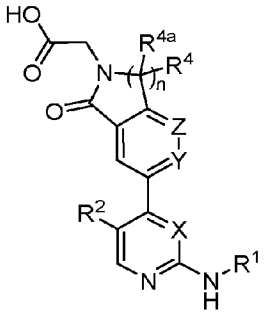
(c) interconvertir un compuesto de fórmula (2) y sus subfórmulas o sus derivados protegidos en otro compuesto de fórmula (2) y sus subfórmulas o sus derivados protegidos; y

(d) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (2) y sus subfórmulas;

en donde R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, n, L^1, X, Y y Z son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y en las que R^{4a} es hidrógeno, X es N e Y es CH.

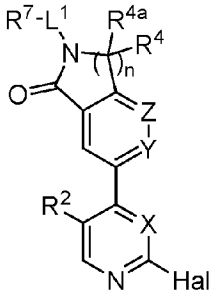
19. Un compuesto seleccionado de un compuesto de:

(i) fórmula (II):



(II);

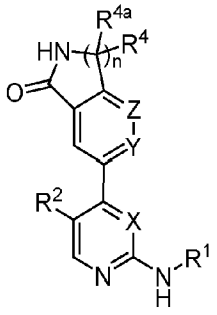
(ii) fórmula (V):



(V)

en la que Hal es un grupo saliente adecuado tal como haluro; o

(iii) fórmula (VI):

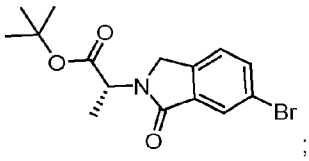


(VI);

en donde R^1, R^2, R^4, R^7, L^1, n, X, Y y Z son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y en las que R^{4a} es hidrógeno, X es N e Y es CH.

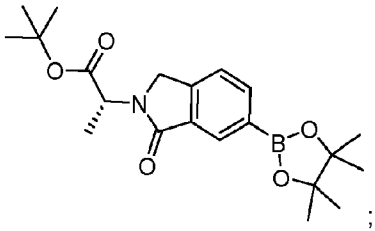
20. Un compuesto seleccionado de:

(i) 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de (R)-terc-butilo que tiene la fórmula:



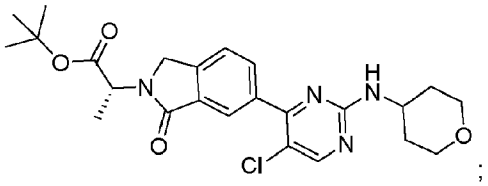
;

(ii) (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]propanoato de terc-butilo que tiene la fórmula:



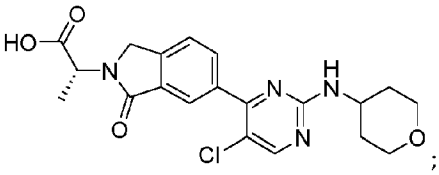
;

(iii) (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoato de terc-butilo que tiene la fórmula:



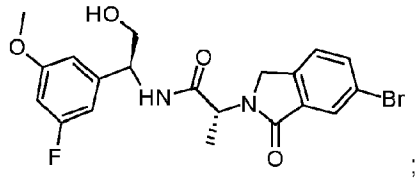
;

(iv) ácido (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propanoico que tiene la fórmula:



;

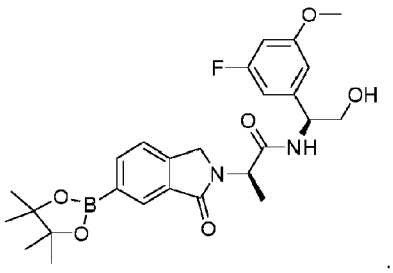
(v) (*R*)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-*N*-((*S*)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)propanamida que tiene la fórmula:



;

y

(vi) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il)propanamida que tiene la fórmula:



.

21. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.

22. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el otro agente terapéutico es un agente anticanceroso.

23. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en la que el otro agente terapéutico se selecciona de:

(i) un inhibidor de quinasa, o

(ii) fármacos dirigidos a la ruta ubiquitina-proteasoma; o

(iii) reguladores de antagonistas de muerte celular; o

(iv) un inhibidor de ADN metil transferasa.

24. (2R)-2-(6-{5-cloro-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidin-4-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxietil]propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del cáncer.