(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 841 548**

(51) Int. CI.:

C07D 239/86 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2016 PCT/US2016/028332**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16172134**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2016 E 16783708 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 3286169**

(54) Título: **Compuestos de Protac que modulan la actividad de la cinasa RIP2**

(30) Prioridad:

22.04.2015 GB 201506872

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2021

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

CASILLAS, LINDA, N.;
HARLING, JOHN, DAVID;
MIAH, AFJAL, HUSSAIN;
RACKHAM, MARK, DAVID y
SMITH, IAN, EDWARD, DAVID

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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 Protac que modulan la actividad de la cinasa RIP2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos y a procesos para su preparación. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos, combinaciones, composiciones y medicamentos, por ejemplo como inhibidores de la actividad de cinasa RIP2, incluyendo la degradación de cinasa RIP2, el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por cinasa RIP2, en particular para el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias.

Antecedentes de la invención

La proteína cinasa de interacción con el receptor 2 (RIP2), que también se denomina CARD3, RICK, CARDIAK, o RIPK2, es una serina/treonina proteína cinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmunitaria innata. La cinasa RIP2 está compuesta por un dominio cinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) unido mediante una región intermedia (IM) ((1998) *J Biol. Chem.* 273, 12296-12300; (1998) *Current Biology* 8,885-889; y (1998) *J Biol Chem.* 273, 16968-16975). El dominio CARD de cinasa RIP2 media en la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NODI y NOD2 ((2000) *J Biol Chem. 275,* 27823-27831 y (2001) *EMBO reports* 2,736-742). NODI y NOD2 son receptores citoplásmicos que desempeñan un papel clave en la vigilancia inmunitaria innata. Reconocen patógenos bacterianos tanto grampositivos como gramnegativos y se activan mediante porciones peptidoglucano específicas, ácido diaminopimélico (es decir, DAP) y dipéptido muramilo (MDP), respectivamente ((2007) *J Immunol 178, 2380-2386)*.

Tras la activación, la cinasa RIP2 se asocia con NODI o NOD2 y parece que funciona principalmente como una estructura molecular para juntar otras cinasas (TAKI, IKKα/β/γ) implicadas en la activación de NF-κB y de proteína cinasa activada por mitógeno ((2006) *Nature Reviews Immunology* 6, 9-20). La cinasa RIP2 se somete a poliubiquitinación unida a K63 en lisina-209 que facilita el reclutamiento de TAKI ((2008) *EMBO Journal* 27,373-383). Esta modificación postraduccional se requiere para la señalización ya que la mutación de este residuo previene la activación de NF-κB mediada por NOD 1/2. La cinasa RIP2 también se somete a autofosforilación en serina-176, y posiblemente otros residuos ((2006) *Cellular Signalling* 18,2223-2229). Los estudios que usan mutantes inactivados de cinasa (K47A) e inhibidores de molécula pequeña no selectivos han demostrado que la actividad de cinasa RIP2 es importante para regular la estabilidad de expresión y señalización de cinasa RIP2 ((2007) *Biochem J* 404, 179-190 y *(2009) J Biol. Chem.* 284, 19183-19188).

La regulación incorrecta de la señalización dependiente de RIP2 se ha relacionado con enfermedades autoinflamatorias. Las mutaciones de ganancia funcional en el dominio NACHT de NOD2 provocan síndrome de Blau, sarcoidosis de aparición temprana, una enfermedad pediátrica granulomatosa caracterizada por uveítis, dermatitis, y artritis ((2001) *Nature Genetics* 29,19-20; (2005) *Journal of Rheumatology* 32,373-375; (2005) *Current Rheumatology Reports* 7, 427-433; (2005) *Blood* 105, 1195- 1197; (2005) *European Journal of Human Genetics* 13, 742-747; (2006) *American Journal of Ophthalmology* 142, 1089-1092; (2006) *Arthritis* & *Rheumatism* 54, 3337-3344; (2009) *Arthritis* & *Rheumatism* 60, 1797-1803; y (2010) *Rheumatology* 49, 194-196). Las mutaciones en el dominio LRR de NOD2 se han relacionado claramente con la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn *((2002) Am. J Hum. Genet*. 70,845-857; (2004) *European Journal of Human Genetics 12,* 206-212; (2008) *Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppll), S5-S9.* 1, S5-S9; (2008) *Inflammatory Bowel Diseases* 14,295-302; (2008) *Experimental Dermatology* 17, 1057- 1058; (2008) *British Medical Bulletin* 87, 17-30; (2009) *Inflammatory Bowel Diseases 15,* 1145 - 1154 y (2009) *Microbes and Infection* 11, 912-918). Las mutaciones en NODI se han asociado con asma ((2005) *Hum. Mol. Genet.* 14,935-941) y enteropatía inflamatoria extraintestinal y de aparición temprana ((2005) *Hum. Mol. Genet.* 14, 1245-1250). Estudios genéticos y funcionales también han sugerido un papel para la señalización dependiente de RIP2 en otros varios trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis ((2009) *Journal of Clinical Immunology* 29, 78-89 y (2006) *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 23, 23-29) y Wegner's Granulomatosis ((2009) *Diagnostic Pathology* 4,23).

Un inhibidor de molécula pequeña potente, selectivo, de la actividad de cinasa RIP2 bloquearía la señalización proinflamatoria dependiente de RIP2 y proporcionaría de este modo un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por una actividad de cinasa RIP2 aumentada y/o regulada incorrectamente.

Sería deseable investigar otros enfoques para antagonizar la cinasa RIP2.

Un enfoque sería desarrollar reguladores por disminución o degradantes de cinasas RIP2 selectivos que reduzcan la expresión de RIP2 a nivel de transcrito o bien proteico.

Varios procedimientos están disponibles para la manipulación de niveles proteicos, incluyendo moléculas quiméricas dirigidas a la proteólisis (Protac) que contienen un ligando que reconoce la proteína diana enlazada con un ligando que se une a una ubiquitina ligasa E3 específica. Sería deseable tener una molécula pequeña que pueda unir simultáneamente cinasa RIP2 y una ubiquitina ligasa E3 y que promueve la ubiquitinación de cinasa RIP2 y de lugar

a su degradación por el proteosoma. Una ubiquitina ligasa E3 adecuada es el supresor tumoral von Hippel-Lindau (VHL), véase por ejemplo ~~el documento WO2013/106643~~. Sería deseable identificar moléculas de unión a ubiquitina ligasa adicionales para incorporar en moléculas PROTAC.

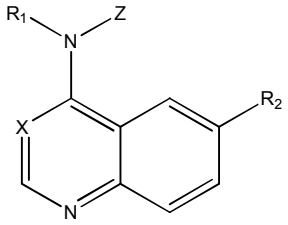
Se han propuesto inhibidores de apoptosis (IAP) con un éxito limitado, véase por ejemplo Okuhira *et al*, Cell Death and Disease, 2014,5,e1513. Para inhibidores IAP conocidos actualmente que pueden ser útiles por sí mismos como agentes antitumorales, véase por ejemplo L. Bai *et al*. / Pharmacology & Therapeutics 144 (2014) 82–95. La apoptosis es una forma de muerte celular programada y es un proceso celular normal usado por organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no deseadas. La apoptosis es un proceso regulado estrechamente y una regulación defectuosa de la apoptosis está implicada en muchas enfermedades humanas, incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunitarias, inflamación, y neurogénesis (Lowe S.W y Lin 2000 Carcinogenesis 21(3), 485-495, Nicholson D.W. 2000, Nature 407 (6805) 810-816, Reed J.C. 2002 Nat Rev Drug Discovery 1(2) 111-121).

Se divulgan inhibidores IAP en los documentos WO 2014/031487 y WO 2014/047024 que describen compuestos diméricos enlazados. El documento WO 2014/055461 describe compuestos bivalentes y el documento WO 2008/128171 describe inhibidores IAP todos con un enfoque a tratar trastornos asociados con apoptosis, particularmente cáncer.

Los autores de la presente invención han identificado compuestos de IAP que cuando se incorporan PROTAC dirigidas a cinasa RIP2 pueden promover una degradación dirigida.

Sumario de la invención

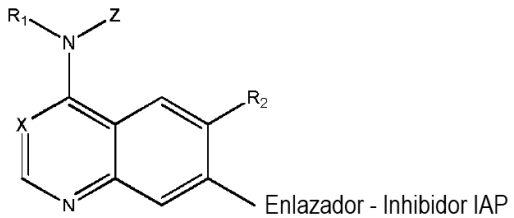
En eñ presente documento se divulgan compuestos de Protac que modulan la actividad de cinasa RIP2 incluyendo la degradación de la misma que comprenden inhibidores de cinasa RIP2 que tienen la siguiente subestructura:



en la que X representa N o –CH.

Se divulgan inhibidores de RIP2 con esta subestructura en los documentos WO2014/128622, WO20140/43437, WO 2013/025958, WO 2012/122011, WO 2012/021580 y WO 2011/140442. Estas solicitudes describen sustituciones adecuadas en posiciones equivalentes a Z, R^1 y R^2 en la parte de unión a RIP2 ilustrada.

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En particular, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la cual

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil-N-((R)-1,2,3,4,-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1-fenilpropil)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,;

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

5-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida,

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida

5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

2-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

_(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7 il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-

il)pirrolidin-2-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2 (metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)aminoquinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-N-Benzhidril-3-(5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0015] En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona uno ed los compuestos antes mencionados de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de afecciones de enfermedad mediadas por cinasa RIP2. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno de los compuestos antes mencionados, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0017] Se divulga en el presente documento un procedimiento de tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la cinasa RIP2 en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende uno de los compuestos antes mencionados de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende uno de los compuestos antes mencionados de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en terapia.

Se divulga em el presente documento una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se divulga em el presente documento una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la cinasa RIP2.

Se divulga em el presente documento un procedimiento de tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la cinasa RIP2 que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional.

Se divulga em el presente documento el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por cinasa RIP2.

Se divulga em el presente documento un procedimiento de degradación de cinasa RIP2 que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" incluye todos los solvatos, complejos,

polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o aminoración de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico formal, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En forma sólida, el compuesto de la invención puede existir en una continuidad de estados sólidos que varían desde completamente amorfo hasta completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo ámbito a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, también presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

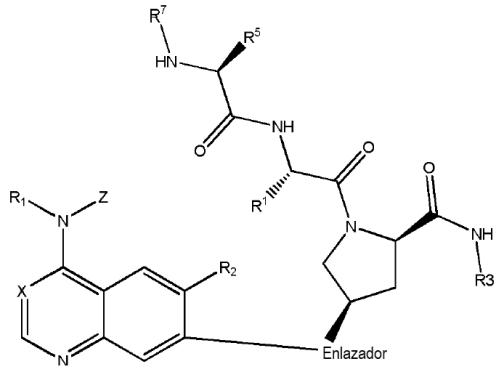
El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma solvatada y no solvatada. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal) y un disolvente. Dichos disolventes, para el propósito de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. El experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos, en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Las moléculas de disolvente incorporadas pueden ser moléculas de agua o moléculas no acuosas, tales como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo. La red cristalina con moléculas de agua incorporadas se denomina normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La presente invención incluye todos estos solvatos.

Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del ámbito de la invención. Generalmente, el polimorfismo se puede producir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión o ambas, y también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

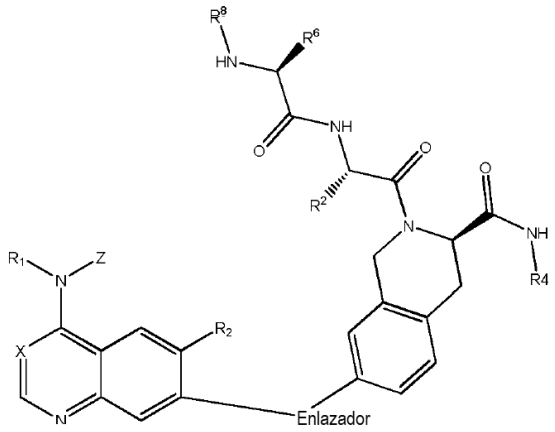
También cabe señalar que los compuestos de fórmula (I) pueden formar tautómeros. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del ámbito de los compuestos de la presente invención.

El compuesto de fórmula (I) es una Protac dirigida a cinasa RIP en la que el inhibidor de cinasa RIP2 está enlazado mediante un enlazador a una unión a IAP.

Se divulga en el presente documento una Protac dirigida a cinasa RIP que es un compuesto de fórmula (II), (III), o (IV):



(II)



(III)

(III)

Se pueden encontrar sustituyentes en posiciones equivalentes en la porción de unión a IAP descritos en los documentos WO 2014/047024 y WO 2014/055461.

En particular, las definiciones de R^1, Z, X y R^2 en la porción de inhibidor de RIP2 en los compuestos de fórmula (II) y (III) son como se definen en la fórmula (I) anterior.

El enlazador es como se define para la fórmula (I) anterior.

Para la porción de unión a IAP, en la fórmula (II) y (III)

R^1 y R^2 son de manera independiente alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o

R^1 y R^2 son de manera independiente tioalquilo sustituido opcionalmente en el que los sustituyentes unidos al átomo de S del tioalquilo son alquilo sustituido opcionalmente, alquilo ramificado sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, -(CH2)vCOR_{20},-$CH2CHR_{21}COR_{22}$ o –CH_2R_{23}.

en la que

v-1-3,

R_{20} y R_{22} están seleccionados independientemente de OH, NR_{24} R_{25} o OR_{26},

R_{21} es $NR_{24}R_{25}$,

R^{23} es arilo sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno,

R_{24} es hidrógeno o alquilo sustituido opcionalmente,

R_{25} es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, alquilo ramificado sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, -CH2$(OCH_2CH_2O)_mCH_3$, o una cadena de poliamina,

R_{26} es alquilo sustituido opcionalmente,

w=1-8,

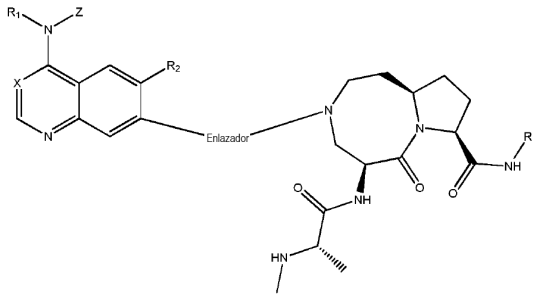
donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2;

R^3 y R^4 son de manera independiente alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, arilalcoxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, en el que los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R_5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente;

R^9 es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o CO-alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



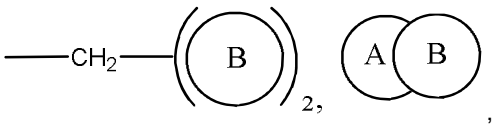
(IV)

En particular, las definiciones de R^1, Z, X y R^2 en la porción de inhibidor de RIP2 en los compuestos de fórmula (IV) son como se definen en la fórmula (I) anterior.

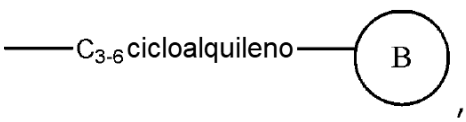
El enlazador es como se define para la fórmula (I) anterior.

Para la porción de unión a IAP, en la fórmula (IV)

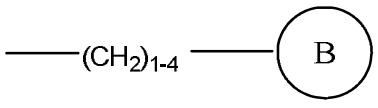
R está seleccionado del grupo que consiste en



en la que el anillo A es un anillo alifático C_{4-8},



y



en la que el anillo B es arilo o heteroarilo que contiene átomos de nitrógeno y los anillos B están sustituidos opcionalmente;

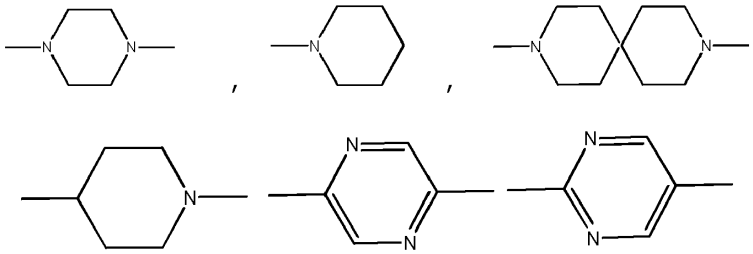
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, el anillo B es fenilo, naftilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo.

En un aspecto, el enlazador es un grupo alquilino de cadena lineal de 4-20 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un grupo, cada uno seleccionado independientemente de –O-, _NH_, _N(CH_3),-CO-, piperidina, piperazina, pirimidina, piridina, fenilo.

En un aspecto, en compuestos de fórmula (I), (II), (III), y (IV), el grupo enlazador es un grupo alquileno de cadena lineal de 4-16 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un grupo, cada uno seleccionado independientemente de

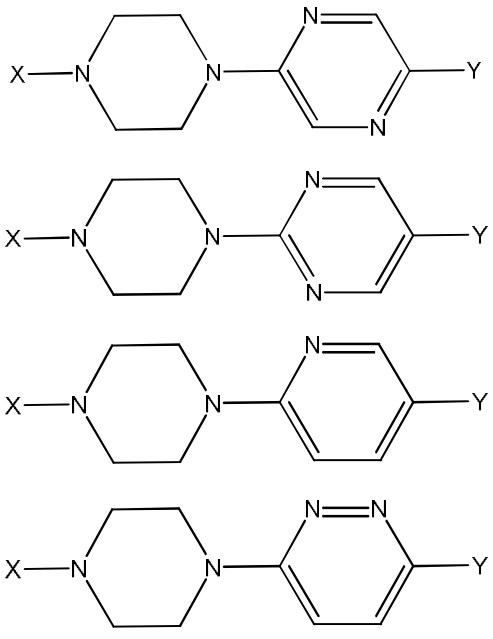
-O-, -NH-, -N(CH_3)-, CO,

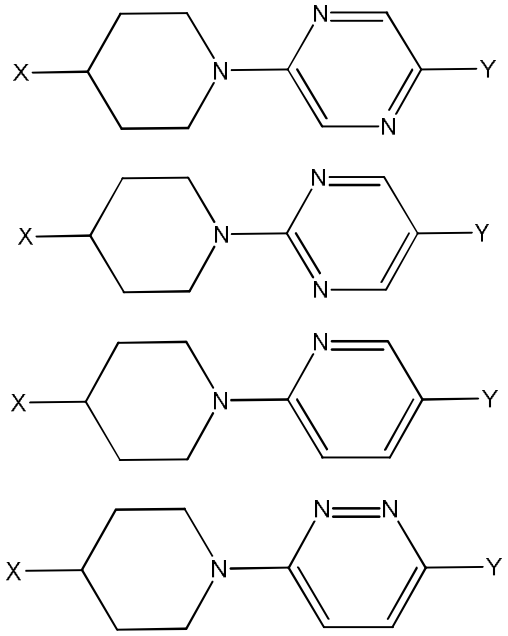


En un aspecto, el enlazador es (en la dirección inhibidor de cinasa RIP2 - inhibidor IAP):

-O(CH_2CH_2O)$_{3-4}$

-O(Ch_2Ch_2)$_4$ OCH_2CONH





en el que X es -O(CH_2CH_2)$_{0-4}$-

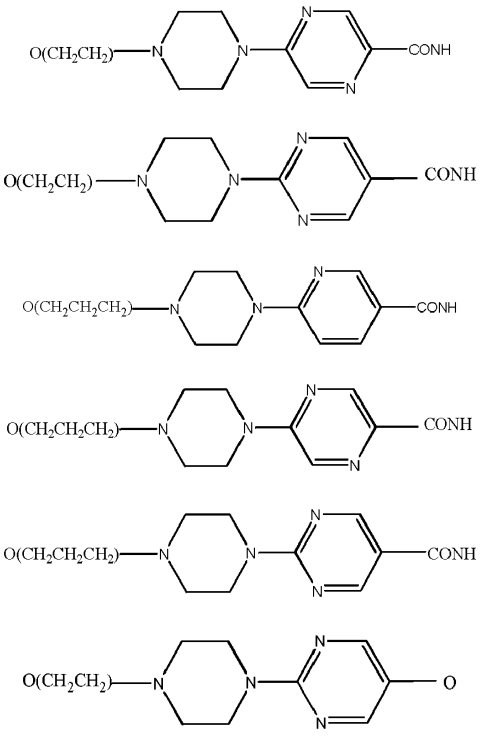
e Y es –CONH-, -O- o –CO-.

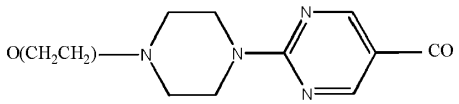
Ejemplos de enlazadores incluyen:

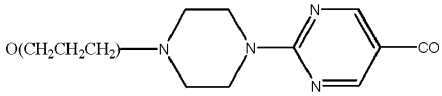
-(OCH_2CH_2)$_4$O-

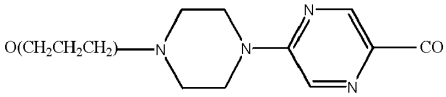
-(OCH_2CH_2)$_3$O-

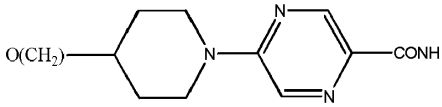
-(OCH_2CH_2)$_4$$OCH_2$CONH

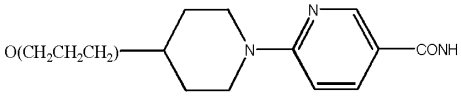


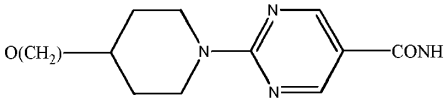


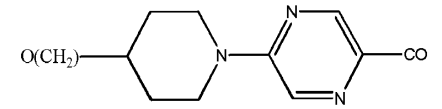


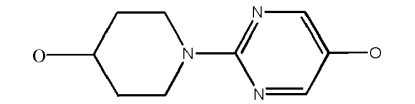


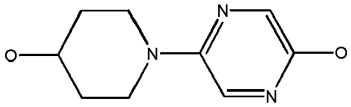


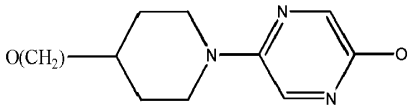


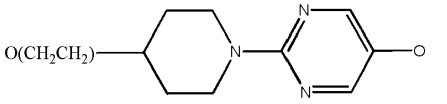


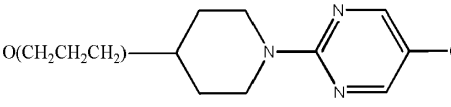


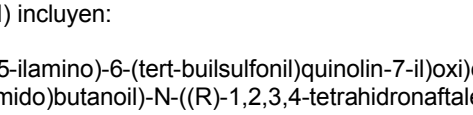












[0046] Los compuestos de fórmula (I) incluyen:

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida,

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1-fenilpropil)pirrolidin-2-carboxamida,

_(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,;

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

5-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida,

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida

5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

2-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

_(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7 il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2 (metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)aminoquinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-

il)pirrolidin-2-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-N-Benzhidril-3-(5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de una sal.

Normalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales englobadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge *et al*., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que habitualmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato).

En un aspecto, la sal es una sal clorhidrato.

Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. La invención incluye, dentro de su ámbito, todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los compuestos de fórmula (I).

Aunque es posible que, para su uso en terapia, el compuesto de la invención se pueda administrar como el producto químico crudo, es posible presentar el compuesto de la invención como ingrediente activo como una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En consecuencia, la invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El/los excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial(es) para el destinatario del/de los mismo(s). De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye el agente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

En general, el compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada realmente se determinará normalmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de

dosificación unitaria típicas incluyen ampolletas o jeringuillas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas.

Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Dichas dosis unitarias se pueden administrar, por lo tanto, una vez o más de una vez al día. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalatoria, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con el/los portador(es) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico preparado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y llenando cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir excipientes, incluyendo emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla excipientes que incluyen aglutinantes, emolientes, lubricantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, pulverizado de forma adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardadora tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, se puede hacer pasar la mezcla en polvo a través de una máquina compresora y el resultado son lingotes formados imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se adhieran a las matrices formadoras de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite de vaselina. A continuación, se comprime la mezcla lubricada en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, suspensiones, jarabes y elixires en forma de unidad de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen-sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular composiciones de unidad de dosificación para administración oral. También se puede preparar la composición para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o

incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

También se pueden administrar los compuestos de la invención en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches diferenciados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del destinatario durante un periodo de tiempo prolongado.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica. Cuando se fórmula en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o bien miscible en agua. De forma alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en los que se disuelve o suspende el ingrediente activo en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios, espumas rectales, geles rectales o como enemas.

Las formas de dosificación para administración nasal o inhalatoria se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, agentes bacteriostáticos y solutos que dan lugar a la composición isotónica con la sangre del destinatario deseado; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado secado por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección sin preparación previa se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Se debe entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente particularmente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

En un aspecto, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral o rectal para una liberación no sistémica o local en el tubo GI, o se formula para liberación subcutánea.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, dependerá del juicio del médico o veterinario encargado. En particular, el sujeto que se va a tratar es un mamífero, particularmente un ser humano.

El agente se puede administrar en una dosis diaria. Esta cantidad se puede dar en una única dosis por día o más habitualmente en varias (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma.

De forma adecuada, la cantidad del compuesto de la invención administrada de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada de 0,01 mg a 1 g por día (calculada como el compuesto libre o sin sal).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos o por separado y cuando se administran por separado, la administración se puede producir de forma simultánea o secuencial, en

cualquier orden por cualquier vía conveniente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Las cantidades del/los compuesto(s) de fórmula (I) o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del/los mismo(s) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los horarios relativos de administración se seleccionarán a fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Los compuestos de la presente invención y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se pueden emplear en combinación por administración de manera simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. De forma alternativa, la combinación se puede administrar por separado en composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo, cada una, uno de los compuestos de manera secuencial en la que, por ejemplo, el compuesto de la invención se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar y viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, de manera simultánea) o remota en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por vía oral. De forma adecuada, ambos compuestos se administran por vía oral.

Las combinaciones se pueden presentar como un kit de combinación. Por el término "kit de combinación" o "kit de partes", como se usa en el presente documento, se entiende la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar la combinación de acuerdo con la invención. Cuando ambos compuestos se administran de manera simultánea, el kit de combinación puede contener ambos compuestos en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran de manera simultánea, el kit de combinación contendrá cada compuesto en composiciones farmacéuticas separadas en un único envase o en composiciones farmacéuticas separadas en envases separados.

El kit de combinación también puede estar provisto de instrucciones, tales como instrucciones de dosificación y administración. Dichas instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo que se proporcionan a un médico, por ejemplo, por una ficha técnica de la especialidad farmacéutica, o pueden ser del tipo que se proporciona por un médico, tales como instrucciones para un paciente.

Cuando la combinación se administra por separado de una manera secuencial en la que uno se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa, dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Por ejemplo, se incluyen la administración del otro agente de varios minutos a varias docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, en la que el lapso de tiempo no está limitado. Por ejemplo, un agente se puede administrar una vez al día y el otro agente se puede administrar 2 o 3 veces al día, o un agente se puede administrar una vez por semana y el otro agente se puede administrar una vez al día y similares.

Quedará claro para un experto en la técnica, cuando sea apropiado, que el/los otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s) se puede(n) usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro, cuando sea apropiado, que los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Cuando se combinan en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la composición y que se pueden formular para su administración. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier composición conveniente, convenientemente, de una manera conocida para tales compuestos en la técnica.

Cuando el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, afección o trastorno, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

En un modo de realización, el mamífero en los procedimientos y usos de la presente invención es un ser humano. Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por cinasa RIP2, particularmente trastornos inflamatorios.

En un aspecto, la enfermedad o afección es inflamación. La presente invención también proporciona uno de los compuestos antes mencionados de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona específicamente el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como sustancia terapéuticamente activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la cinasa RIP2, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en el presente documento; más específicamente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

Se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP2, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en el

presente documento.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2 para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, para su uso en el tratamiento de enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas a traumatismo. La inflamación se puede caracterizar como el movimiento de células inflamatorias, tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos, a los tejidos. Esto usualmente está asociado con una función reducida de la barrera endotelial y edema en los tejidos. La inflamación se puede clasificar como aguda o bien crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del organismo a estímulos dañinos y se logra por un incremento en el movimiento de plasma y leucocitos desde la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de eventos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, que implica el sistema vascular local, el sistema inmunológico y diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, da lugar a un desplazamiento progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de la inflamación y se caracteriza por la destrucción y curación simultánea del tejido a partir del proceso inflamatorio.

Cuando se produce como parte de una respuesta inmunitaria a infección o como una respuesta aguda a traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente es autolimitante. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en diversas afecciones. Esto incluye la producción de inflamación excesiva en respuesta a agentes infecciosos, que puede dar lugar a daño orgánico significativo y muerte (por ejemplo, en el contexto de sepsis). Además, la inflamación crónica es, en general, perjudicial y está en la raíz de numerosas enfermedades crónicas, provocando daños graves e irreversibles a los tejidos. En dichos contextos, la respuesta inmunitaria está dirigida a menudo contra los tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades extrañas también pueden dar lugar a daños por vecindad en los tejidos propios.

El objetivo del tratamiento antiinflamatorio, por lo tanto, es reducir esta inflamación, para inhibir la autoinmunidad cuando está presente y para permitir que progrese el proceso fisiológico o la curación y la reparación de los tejidos.

El compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar la inflamación de cualquier tejido y órgano del cuerpo, incluyendo inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductor y otras inflamaciones, como se ejemplifica a continuación.

La inflamación musculoesquelética se refiere a cualquier afección inflamatoria del sistema musculoesquelético, particularmente aquellas afecciones que afectan a las articulaciones del esqueleto, incluyendo las articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, columna vertebral, cuello, cadera, rodilla, tobillo y pie, y afecciones que afectan a los tejidos que conectan los músculos a los huesos, tales como tendones. Los ejemplos de inflamación musculoesquelética que se puede tratar con compuestos de fórmula (I) incluyen artritis (incluyendo, por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y seudogota, y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis púbica y osteítis

fibrosa quística).

La inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier estructura del ojo, incluyendo los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que se puede tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen blefaritis, blefarocalasia, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (xerosis), escleritis, triquiasis y uveítis.

Ejemplos de inflamación del sistema nervioso que se puede tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis y esquizofrenia.

Ejemplos de inflamación del sistema vascular o el sistema linfático que se puede tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen ateroesclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis.

Ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que se pueden tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileítis y proctitis.

Ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductor que se pueden tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ovaritis, orquitis, salpingitis, absceso tuboovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

El compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar afecciones autoinmunitarias que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia universal diseminada aguda, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomielitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ovaritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis gigantocelular, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa y vitíligo.

El compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias en la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

Otras afecciones inflamatorias que se pueden tratar con los agentes incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibromialgia, gingivitis, glositis, hepatitis, hidrosadenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo de trasplantes (que implica órganos tales como el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, el páncreas (por ejemplo, células de los islotes), la médula ósea, la córnea, el intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel y xenoinjertos de válvula cardiaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra hospedero), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sexary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, sepsis. Los tratamientos preferentes incluyen el tratamiento de rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e inflamación que acompaña a las afecciones infecciosas (por ejemplo, sepsis).

El tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por cinasa RIP2, o más ampliamente, tratamiento de enfermedades mediadas por inmunidad incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, prevención de rechazo de trasplantes y similares, se puede lograr usando un compuesto de la presente invención como monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, con o incluye uno o más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo seleccionado de AINE, corticoesteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de citoquinas, agentes anti-TNF, inhibidores de oncostatina M, antipalúdicos, inmunosupresores y citostáticos.

La presente invención también proporciona uno de los compuestos antes mencionados de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. Se divulga en el presente documento el uso de un

compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como sustancia terapéuticamente activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la cinasa RIP2, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en el presente documento; más específicamente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

Se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por cinasa RIP2, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en el presente documento.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2 para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, para su uso en el tratamiento de enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad alérgica, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de cinasa RIP2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. En todos los procedimientos, se entiende bien que se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario, de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que resultan fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de fórmula (I).

En particular, los procedimientos para preparar compuestos de IAP incluidos en la presente invención se pueden encontrar en los documentos WO 2014/047024, WO 2014/055461, WO 2014/031487 y WO 2008/128171. Los procedimientos para preparar inhibidores de RIP2 incluidos en la presente invención se pueden encontrar en los documentos WO 2014/128622, WO 2014/043437, WO 2013/025958, WO 2012/122011, WO 2012/021580 y WO 2011/140442.

Parte experimental

Abreviaturas:

DCM: diclorometano

DIPEA: *N*,*N-diisopropiletilamina.*

DMF: *N*,*N-dimetilformamida.*

h: hora.

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

LCMS: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

Min: minutos.

NMP: *N-metilpirrolidona.*

RMN: resonancia magnética nuclear.

Tr: tiempo de retención.

tBu: tert-butóxido

TFA: ácido trifluroacético.

THF: tetrahidrofurano.

Procedimiento A de LCMS:

A menos que se especifique, se usó el Procedimiento A para el análisis.

Se llevó a cabo el análisis en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm de diámetro interno, 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 ºC.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue como sigue:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min	% A	% B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección en UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Procedimiento B de LCMS:

Se llevó a cabo el análisis en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm de diámetro interno, 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 ºC.

Los disolventes empleados fueron:

A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoniaco.

B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue como sigue:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	99	1

La detección en UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Procedimiento C de LCMS:

Se llevó a cabo el análisis en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm de diámetro interno, 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 ºC.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue como sigue:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	95	5
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	95	5

La detección en UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Lo siguiente ilustra las fases móviles y gradientes usados cuando los compuestos se sometieron a purificación mediante HPLC autopreparativa dirigida a masas.

HPLC autopreparativa dirigida a masas (modificador de ácido fórmico)

Se llevó a cabo el análisis de HPLC en una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm de diámetro interno, 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

HPLC autopreparativa dirigida a masas (modificador de ácido trifluoroacético)

Se llevó a cabo el análisis de HPLC en una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm de diámetro interno, 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

HPLC autopreparativa dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio)

Se llevó a cabo el análisis de HPLC en una columna XBridge C18 (150 mm x 30 mm de diámetro interno, 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoniaco.

B = acetonitrilo.

Para cada una de las purificaciones autopreparativas dirigidas a masas, independientemente del modificador usado, el gradiente empleado fue dependiente del tiempo de retención del compuesto particular que se sometía a purificación como se registró en la LCMS analítica, y fue como sigue:

Para los compuestos con un tiempo de retención en LCMS analítico inferior a 0,6 minutos se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	40	99	1
1	40	99	1
10	40	70	30
11	40	1	99
15	40	1	99

Para los compuestos con un tiempo de retención en LCMS analítico de entre 0,6 y 0,9 minutos se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
11	40	1	99
15	40	1	99

Para los compuestos con un tiempo de retención en LCMS analítico de entre 0,9 y 1,2 minutos se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	40	70	30
1	40	70	30
10	40	15	85
11	40	1	99
15	40	1	99

Para los compuestos con un tiempo de retención en LCMS analítico de entre 1,2 y 1,4 minutos se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B

0	40	50	50
1	40	50	50
10	40	1	99
11	40	1	99
15	40	1	99

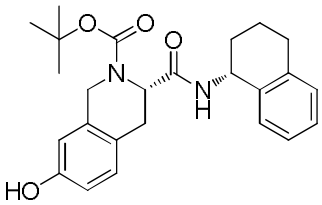
Para compuestos con un tiempo de retención en LCMS analítico superior a 1,4 minutos (procedimiento A de LCMS) o superior a 3,6 minutos (procedimiento B de LCMS) se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	40	20	80
1	40	20	80
10	40	1	99
11	40	1	99
15	40	1	99

La detección en UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

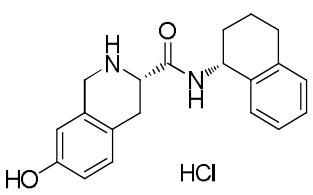
Se generaron las denominaciones químicas usando el programa ChemBioDraw Ultra v12 de CambridgeSoft.

(S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo



Se trató una mezcla de ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) (1 g, 3,41 mmol) y (R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich) (0,552 g, 3,8 mmol) en DMF (4 ml) con DIPEA (1,8 ml, 10,2 mmol) y a continuación, con HATU (1,56 g, 4,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se trató la mezcla con diclorometano (60 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml) y se separó a través de una frita hidrófoba. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo a desde un 0 % hasta un 100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (1,18 g, 2,8 mmol, rendimiento de un 82 %). LCMS, Tr= 1,10 min, ES+ve 423.

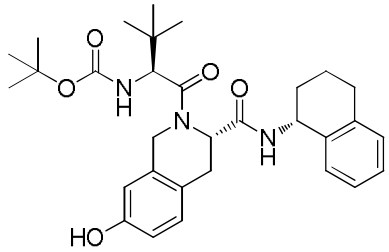
Clorhidrato de (S)-7-hidroxi-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida



Se trató una solución de (S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (1,18 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (10

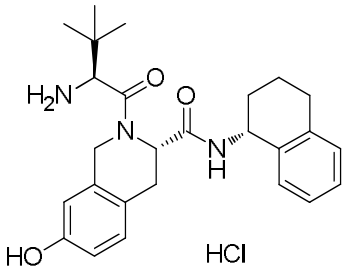
ml, 40 mmol) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente de la mezcla a vacío para dar el compuesto del título (943 mg, 2,6 mmol, rendimiento de un 94 %). LCMS, Tr= 0,58 min, ES+ve 323.

((S)-1-((S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de tert-butilo



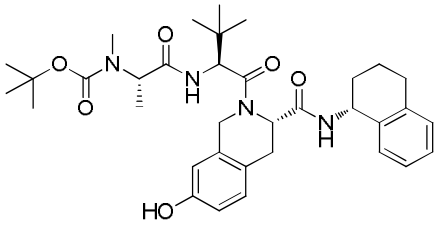
Se trató una mezcla de clorhidrato de (S)-7-hidroxi-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (933 mg, 2,6 mmol) y ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (631 mg, 2,7 mmol) en DMF (10 ml) con DIPEA (1,82 ml, 10,4 mmol) y a continuación, con HATU (1,19 g, 3,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trató la mezcla con diclorometano (80 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml) y se separó a través de una frita hidrófoba. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo a desde un 0 % hasta un 100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (923 mg, 1,72 mmol, rendimiento de un 66 %). LCMS, Tr= 1,27 min, ES+ve 536.

Clorhidrato de (S)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-7-hidroxi-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida



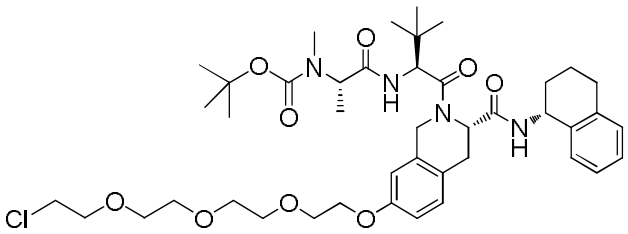
Se trató una solución de ((S)-1-((S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de tert-butilo (915 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (5 ml, 20 mmol) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el compuesto del título (780 mg, 1,65 mmol, rendimiento de un 97 %). LCMS, Tr= 0,69 min, ES+ve 436.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



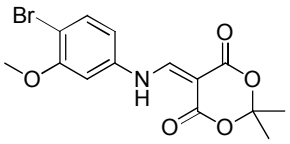
Se trató una mezcla de clorhidrato de (S)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-7-hidroxi-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (770 mg, 1,63 mmol) y ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico (332 mg, 1,63 mmol) en DMF (4 ml) con DIPEA (1,14 ml, 6,5 mmol) y a continuación, con HATU (744 mg, 2,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo a desde un 0 % hasta un 100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (780 mg, 1,26 mmol, rendimiento de un 77 %). LCMS, Tr= 1,29 min, ES+ve 621.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-Cloroetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



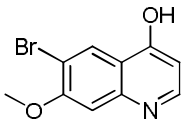
Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (200 mg, 0,32 mmol) en DMF (4 ml) con 1-cloro-2-(2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etoxi)etano (disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich) (298 mg, 1,3 mmol) y carbonato de potasio (134 mg, 1,0 mmol) y se calentó a 80 ºC durante la noche. Se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (165 mg, 0,20 mmol, rendimiento de un 63 %). LCMS, Tr= 1,44 min, ES+ve 816.

5-(((4-Bromo-3-metoxifenil)amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



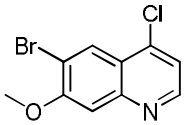
Se sometió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (8,5 g, 58 mmol) en ortoformiato de trimetilo (50 ml, 450 mmol) a reflujo a 105 ºC durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-bromo-3-metoxianilina (disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich) (10,5 g, 50 mmol) y se continuó con el reflujo durante una hora adicional. Se filtró la suspensión, y se lavó el sólido con metanol y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (17,0 g, 49 mmol, rendimiento de un 96 %). LCMS, Tr= 1,10 min, ES+ve 356,358

6-Bromo-7-metoxiquinolin-4-ol



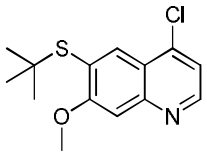
A éter difenílico (68 ml, 420 mmol) a 230 ºC se le añadió 5-({[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]amino}metilideno)-2,2-dimetil-l,3-dioxano-4,6-diona (15 g, 42 mmol), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en hexano después de haberse enfriado hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se lavó con hexano. Se secó el sólido marrón a vacío durante la noche para dar el compuesto del título (10,0 g, 33 mmol, rendimiento de un 79 %). LCMS, Tr= 0,63 min, ES+ve 254,256

6-Bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina



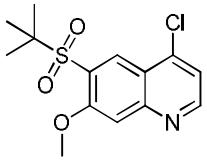
Se agitó 6-bromo-7-(metiloxi)-4-quinolinol (4,17 g, 16,4 mmol) en oxicloruro de fósforo (8 ml, 82 mmol) a 110 ºC durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso saturado con hielo mientras se agitaba. Se filtró la suspensión resultante, se lavó el sólido con agua y se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (4,6 g, 16 mmol, rendimiento de un 97 %). LCMS, Tr= 1,18 min, ES+ve 272,274

6-(Tert-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina

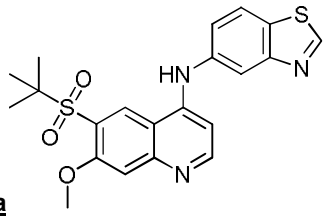


Se purgó una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina (50 g, 183 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5,30 g, 4,59 mmol), carbonato de sodio (48,6 g, 459 mmol) y 1,4-dioxano (895 ml) con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (22,8 ml, 202 mmol) y se calentó la reacción a 70 ºC durante 4 días. Se enfrió la reacción hasta ta y se inyectó a través de un tapón de gel de sílice que se había humectado previamente con EtOAc usando EtOAc al 100 % como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se trituraron con MeOH para dar el compuesto del título (37,5 g, 128 mmol, rendimiento de un 70 %). LCMS, Tr= 1,31 min, ES+ve 282

6-(Tert-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina



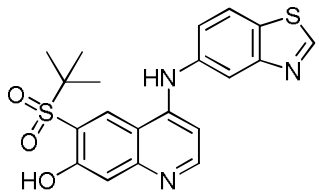
Se trató (tert-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina (18,5 g, 63 mmol) en acetato de etilo (315 ml) y agua (315 ml) con Oxone® (44,6 g, 72,5 mmol) y se agitó a ta durante 18 horas. Se separó la mezcla y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se concentraron los extractos orgánicos combinados hasta sequedad. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de metanol al 10 %/diclorometano, se cargó en un cartucho de sílice prerrellenado de 340 g y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 %, a continuación, metanol al 0-20 % en acetato de etilo). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad y se trituraron con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (15,2 g, 48 mmol, rendimiento de un 77 %). LCMS, Tr= 0,97 min, ES+ve 314



N-(6-(Tert-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

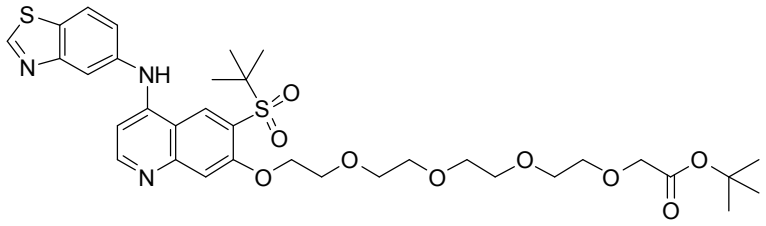
Se irradió una mezcla de 6-(G)-4-cloro-7-metoxiquinolina (2 g, 6,4 mmol) y benzo[d]tiazol-5-amina (0,957 g, 6,4 mmol) en etanol (10 ml) mediante microondas a 150 ºC durante 15 minutos. Se repartió la mezcla de reacción enfriada entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc dos veces y se secaron las capas de EtOAc combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice prerrellenado de 100 g) usando una elución en gradiente de acetato de etilo al 0-75 %/ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (2,11 g, 4,9 mmol, rendimiento de un 77 %). LCMS, Tr= 0,58 min, ES+ve 428.

4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-ol



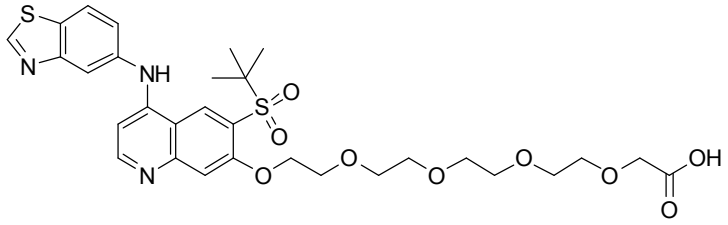
A una solución de clorhidrato de N-(6-(tert-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (5,35 g, 11,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió propano-2-tiolato de sodio (5,66 g, 58 mmol). A continuación, se calentó la reacción hasta 150 ºC durante 1 hora. Se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Se trató el residuo con etanol (70 ml) y se agitó a 60 ºC durante 15 minutos, se enfrió en hielo, a continuación, se separó el producto precipitado amarillo por filtración, se lavó con etanol mínimo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (4,55 g, 11 mmol, rendimiento de un 95 %). LCMS, Tr= 0,57 min, ES+ve 414.

14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oato de tert-butilo



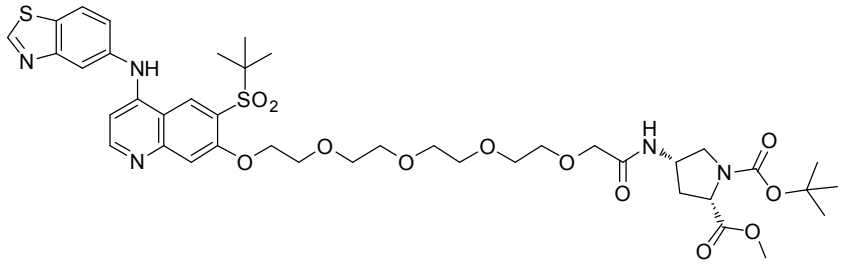
Se añadió una solución de 14-(tosiloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oato de tert-butilo (1,35 g, 2,9 mmol) en DMF (2,5 ml) a una solución agitada de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-ol (802 mg, 1,94 mmol) y carbonato de cesio (948 mg, 2,91 mmol) en DMF (2,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 50 ºC durante 16 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida. Se purificó la muestra usando una columna de sílice C18 (120 g) usando una elución en gradiente de acetonitrilo al 5-95 % en agua con ácido fórmico al 0,1 % para dar el compuesto del título. LCMS, Tr= 0,80 min, ES+ve 704.

Ácido 14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oico



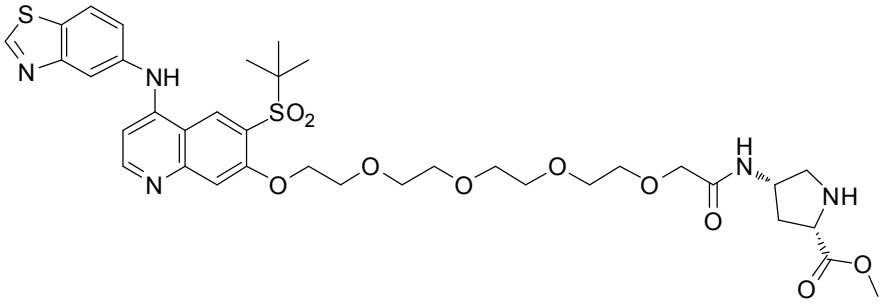
Se añadió ácido trifluoroacético (0,49 ml, 6,4 mmol) a una solución de 14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oato de tert-butilo (90 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se concentró a presión reducida tres veces y a continuación, se repitió usando tolueno como disolvente para dar el compuesto del título (78 mg, 0,12 mmol, rendimiento de un 94 %). LCMS, Tr= 0,62 min, ES+ve 648.

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo



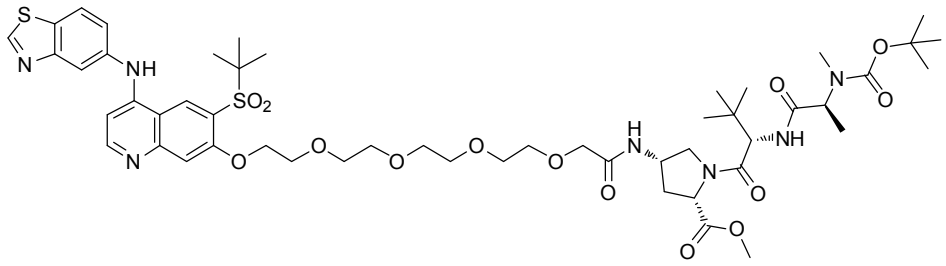
Se añadió HATU (678 mg, 1,78 mmol) a una mezcla de ácido 14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oico (1,05 g, 1,62 mmol), clorhidrato de (2S,4S)-4-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo (592 mg, 2,1 mmol), DIPEA (0,85 ml, 4,9 mmol), y DMF (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo usando acetato de etilo (2 x 50 ml). A continuación, se lavó la solución orgánica una vez con solución de salmuera al 50 % (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml). A continuación, se concentró la solución a presión reducida y se purificó usando una columna de sílice C-18 de 120 g usando un gradiente de acetonitrilo al 10-95 % en agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 % para dar el compuesto del título (759 mg, 0,87 mmol, rendimiento de un 54 %). LCMS, Tr= 0,79 min, ES+ve 874.

Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)pirrolidina-2-carboxilato de metilo



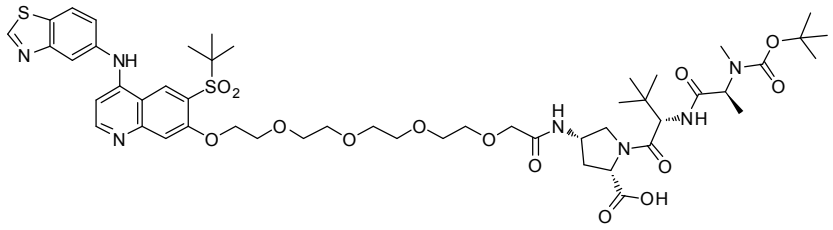
Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (0,65 ml, 2,6 mmol) a (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo (76 mg, 0,087 mmol) en DCM (0,5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se volvió a evaporar el residuo con DCM (3 x 20 ml) seguido por tolueno (20 ml) para dar el producto del título (72 mg, 0,089 mmol, rendimiento de un 100 %). LCMS, Tr= 0,49 min, ES+ve 774.

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo



Se añadió HATU (351 mg, 0,92 mmol) a una mezcla de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (650 mg, 0,84 mmol), ácido (S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoico (345 mg, 1,1 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol), y DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo el producto usando acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó esta fracción orgánica en primer lugar con solución de salmuera al 50 % (75 ml) y a continuación, con salmuera (75 ml). Se pasó la solución a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida. Se purificó la muestra usando una columna de sílice C18 de 120 g usando una elución en gradiente de acetonitrilo al 10-95 % en agua y modificador de ácido fórmico al 0,1 % para dar el compuesto del título (517 mg, 0,48 mmol, rendimiento de un 57 %). LCMS, Tr= 0,89 min, ES+ve 537.

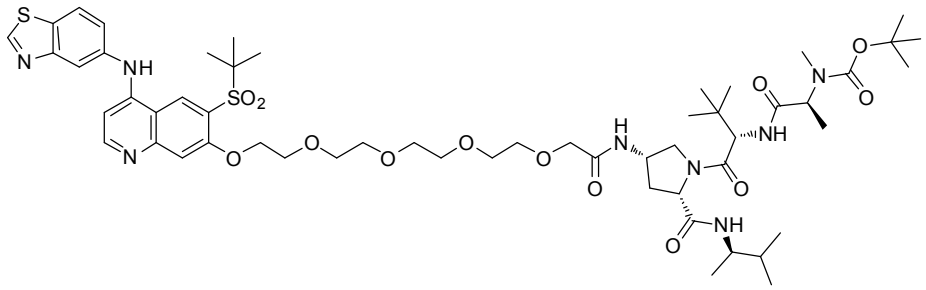
Ácido (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico



A una solución de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (517 mg, 0,48 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,4 ml, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 2 usando solución de ácido clorhídrico 0,1 M. A continuación, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la capa acuosa una vez con una parte adicional de acetato de etilo (50 ml), a continuación, se combinaron las dos fracciones orgánicas y se lavaron en primer lugar con solución de salmuera al 50 % (75 ml) y a continuación, con salmuera (75 ml). Se pasó la solución orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (503 mg, 0,48 mmol, rendimiento de un

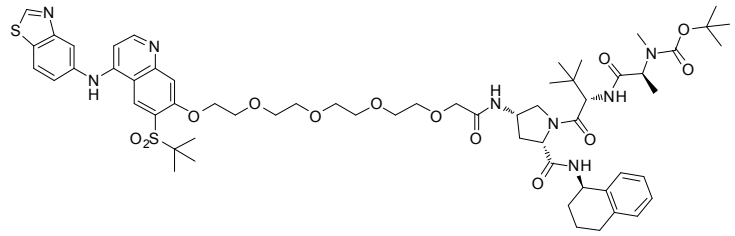
99 %). LCMS, Tr= 0,93 min, ES+ve 1059.

((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-(((R)-3-metilbutan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo

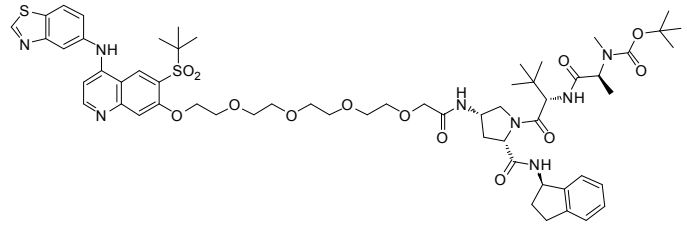
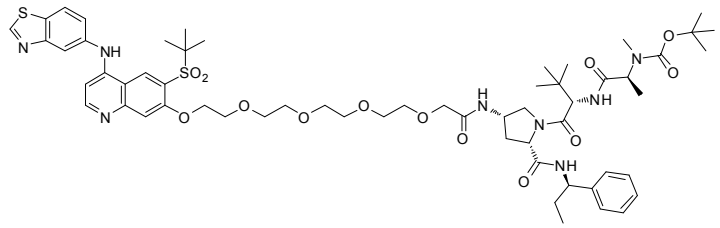


Se añadió HATU (17,4 mg, 0,046 mmol) a una mezcla de ácido (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (44 mg, 0,042 mmol), (R)-3-metilbutan-2-amina (6,3 µl, 0,054 mmol), DIPEA (0,022 ml, 0,13 mmol), en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación, se cargó directamente en una columna de sílice C18 de 30 g y se purificó usando un gradiente de acetonitrilo al 10-95 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 % para dar el compuesto del título (20,4 mg, 0,018 mmol, rendimiento de un 44 %). LCMS, Tr= 1,33 min, ES+ve 1127.

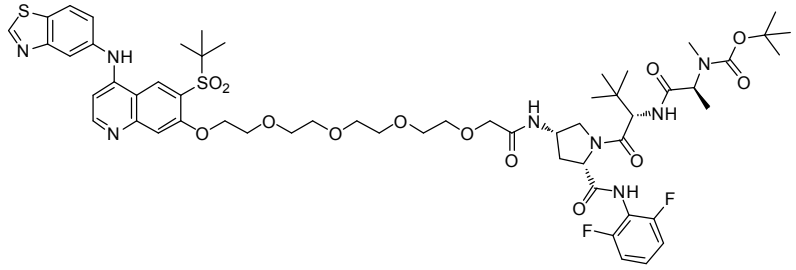
Se prepararon los siguientes compuestos mediante un procedimiento análogo al de ((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-(((R)-3-metilbutan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	49 %	Procedimiento B 1,38 min	594 (M+2H) 2+

(continuación)

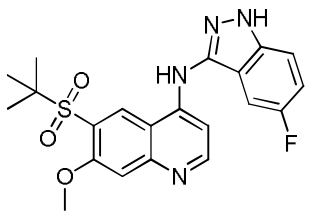
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-(((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	36 %	Procedimiento B 1,33 min	1173
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-(((R)-1-fenilpropil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	40 %	Procedimiento B 1,34 min	1175

((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(14-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-2-((2,6-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



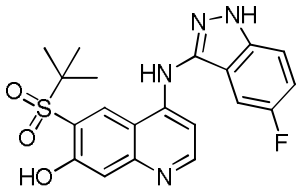
A una solución de ácido (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (50 mg, 0,047 mmol) y 2,6-difluoroanilina (6,1 µl, 0,057 mmol) en piridina (5 ml) a 0 ºC se le añadió tricloruro de fosforilo (7 µl, 0,071 mmol). Se calentó la reacción hasta ta y se agitó durante 2 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto usando HPLC autopreparativa dirigida a masas para dar el compuesto del título (27 mg, 0,023 mmol, rendimiento de un 49 %). LCMS, Tr= 1,26 min, ES+ve 1169.

6-(Tert-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina



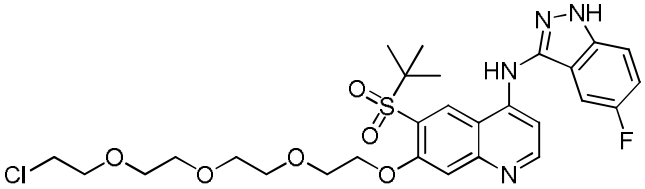
Se recogió una mezcla de 6-(tert-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina (200 mg, 0,64 mmol) y 5-fluoro-1H-indazol-3-amina (106 mg, 0,70 mmol) en etanol (3 ml) y se añadieron 3 gotas de HCl concentrado. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche, a continuación, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de MeOH al 0-10 % (con NH_4OH al 1 %) en DCM). La concentración de las fracciones deseadas dio el compuesto del título (240 mg, 0,56 mmol, rendimiento de un 88 %). LCMS, Tr= 0,60 min, ES+ve 429.

6-(Tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-ol



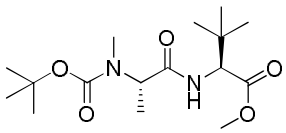
A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina (2 g, 4,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-tiolato de sodio (2,62 g, 23,3 mmol). A continuación, se calentó la reacción hasta 150 ºC durante 1 hora. A continuación, se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0 -> 15 % con NH_4OH al 1 % en DCM). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar 6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-ol (1,22 g, 2,9 mmol, rendimiento de un 63 %). LCMS, Tr= 0,61 min, ES+ve 415.

6-(Tert-butilsulfonil)-7-(2-(2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)quinolin-4-amina



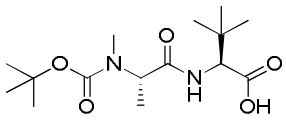
A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-ol (100 mg, 0,24 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (1,0 ml) se le añadió 1-cloro-2-(2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etoxi)etano (167 mg, 0,72 mmol), yoduro de sodio (3,6 mg, 0,024 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0,72 mmol) y se selló la mezcla de reacción y se agitó a 95 ºC en un microondas Biotage durante 1 hora. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 30 g usando un gradiente de acetonitrilo al 30 %-85 % (con amoniaco al 0,1 %) en agua (bicarbonato de amonio 10 mM)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (90 mg, 0,15 mmol, rendimiento de un 62 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,08 min, ES+ve 609.

(S)-2-((S)-2-((Tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo



Se trató una mezcla de ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico (2,8 g, 13,8 mmol) y clorhidrato de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (2,52 g, 13,9 mmol) en THF (160 ml) con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,28 g, 27,6 mmol) y HOBt (2,38 g, 15,6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se trató con agua (50 ml) y acetato de etilo (75 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (70 ml x 2), bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (4,11 g, 12,4 mmol, rendimiento de un 90 %). LCMS, Tr= 1,13 min, ES+ve 331.

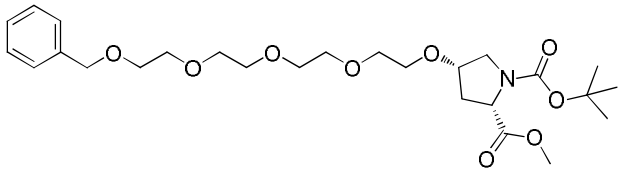
Ácido (S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoico



Se trató una solución de (S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo

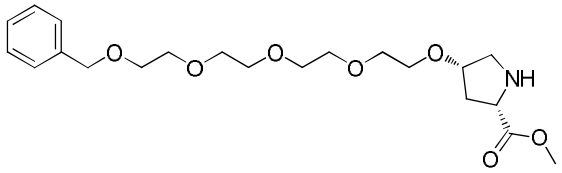
(4,11 g, 12,4 mmol) en una mezcla de THF (40 ml), metanol (20 ml) y agua (40 ml) con una solución de hidróxido de litio (1,19 g, 50 mmol) en agua (30 ml) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se trató la mezcla con HCl 1 M (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (3,32 g, 10,5 mmol, rendimiento de un 84 %). LCMS, Tr= 0,98 min, ES+ve 317.

(2S,4S)-4-((1-Fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo



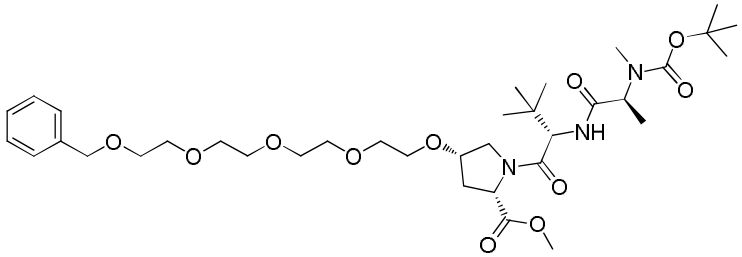
Se disolvió (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo (0,8 g, 3,26 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno. Se enfrió la solución hasta -10 ºC antes de que se añadiese hidruro de sodio (60 % p/p en aceite mineral) (0,196 g, 4,9 mmol) y se dejó en agitación la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (1,29 g, 2,9 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción gota a gota a lo largo de un periodo de cinco minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta 0 ºC y se agitó durante 4 horas, a continuación, se agitó a ta durante unas 48 horas adicionales. Se volvió a enfriar la solución hasta 0 ºC y se desactivó cuidadosamente usando cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). A continuación, se extrajo el producto usando acetato de etilo (2 x 50 ml) y se lavó con salmuera (80 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo al 0 %-100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (1,41 g, 2,8 mmol, rendimiento de un 84 %). LCMS, Tr= 1,17 min, ES+ve 512.

Clorhidrato de (2S,4S)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo



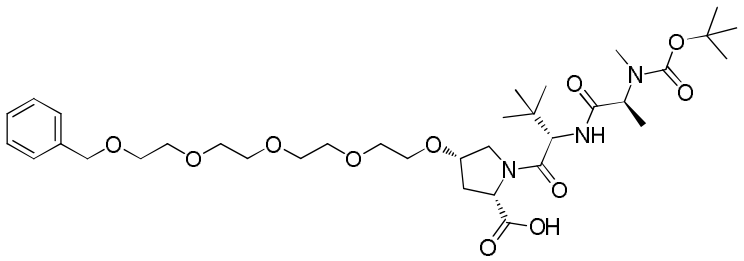
Se trató una solución de (2S,4S)-4-(2-(2-(2-(benziloxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil-2-metilo (580 mg, 1,24 mmol) en metanol (1 ml) con ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (4 ml, 16 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,22 g, 2,7 mmol, rendimiento de un 99 %). LCMS, Tr= 0,59 min, ES+ve 412.

(2S,4S)-1-((S)-2-((S)-2-((Tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo



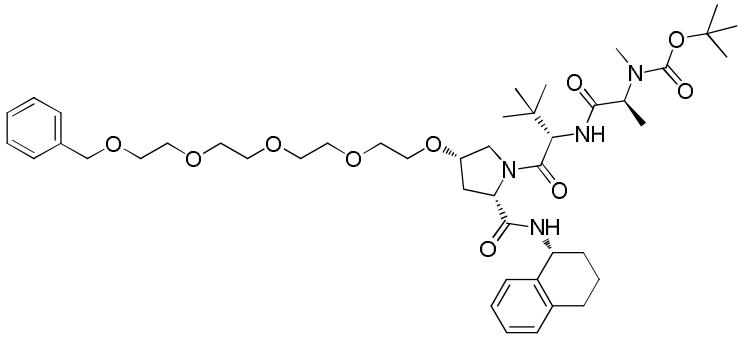
Se trató una mezcla de clorhidrato de (2S,4S)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 2,9 mmol) y ácido (S)-2-((S)-2-((tertbutoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoico (1,102 g, 3,5 mmol) en DMF (10 ml) con DIPEA (2 ml, 11,6 mmol), a continuación, con HATU (1,324 g, 3,5 mmol) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se trató la mezcla con diclorometano (40 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se separó. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo al 0 %-50 % en diclorometano para dar el compuesto del título (1,34 g, 1,9 mmol, rendimiento de un 65 %). LCMS, Tr= 1,28 min, ES+ve 710.

Ácido (2S,4S)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxílico



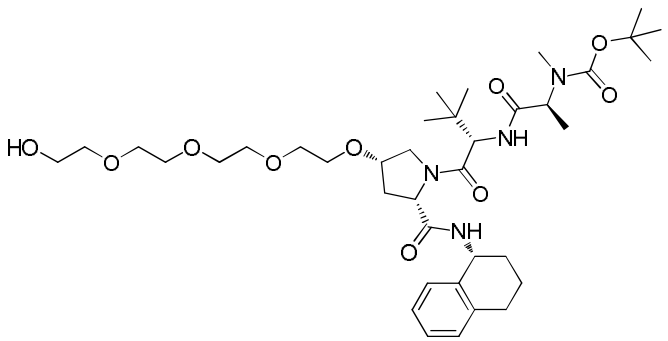
Se trató una solución de (2S,4S)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 0,56 mmol) en THF (10 ml), metanol (5 ml) y agua (15 ml) con hidróxido de litio (27 mg, 1,13 mmol) y se agitó a ta durante 4 horas. Se trató la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y HCl acuoso 1 M (20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (288 mg, 0,41 mmol, rendimiento de un 74 %). LCMS, Tr= 1,18 min, ES+ve 696.

((S)-1-(((S)-3,3-Dimetil-1-oxo-1-((2S,4S)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)butan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



Se trató una mezcla de ácido (2S,4S)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)pirrolidina-2-carboxílico (370 mg, 0,53 mmol) y (R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (86 mg, 0,59 mmol) en DMF (5 ml) con DIPEA (0,37 ml, 2,13 mmol), a continuación, con HATU (243 mg, 0,64 mmol) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre diclorometano (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de metanol al 0 %-5 % en acetato de etilo para dar el compuesto del título (375 mg, 0,46 mmol, rendimiento de un 85 %). LCMS, Tr= 1,43 min, ES+ve 825.

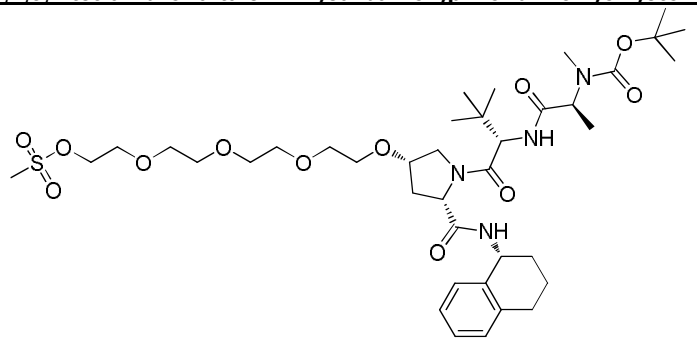
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



Se añadió una solución de ((S)-1-(((S)-3,3-dimetil-1-oxo-1-((2S,4S)-4-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)butan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (410 mg, 0,50 mmol) en etanol (10 ml) en una atmósfera inerte a paladio al 10 % sobre carbono (tipo Degussa, 100 mg) y a continuación, se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (314 mg, 0,43 mmol, rendimiento de un

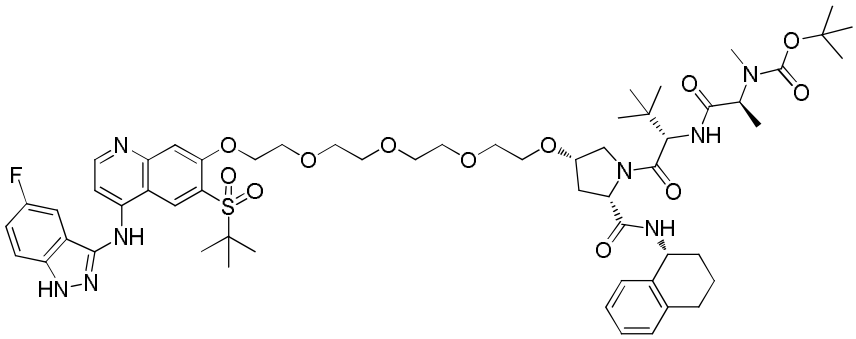
86 %). LCMS, Tr= 1,17 min, ES+ve 735.

Metanosulfonato de 2-(2-(2-(2-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo



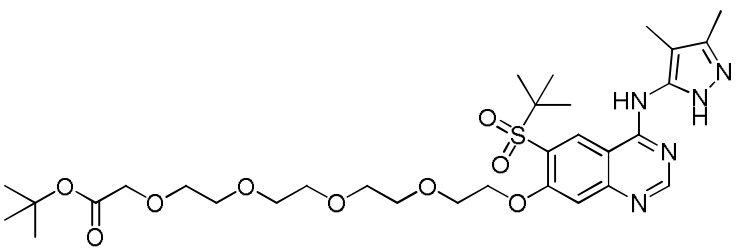
Se trató una solución enfriada con hielo de ((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (300 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 ml) con DIPEA (0,107 ml, 0,61 mmol) y a continuación, con cloruro de metanosulfonilo (0,038 ml, 0,49 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 ºC y a ta durante unos 30 minutos adicionales. A continuación, se trató la mezcla con diclorometano (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se separó. Se evaporó la fracción orgánica hasta sequedad para dar el compuesto del título (315 mg, 0,39 mmol, rendimiento de un 95 %). LCMS, Tr= 1,25 min, ES+ve 813.

((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



Se trató una mezcla de 6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-ol (61,3 mg, 0,148 mmol), carbonato de potasio (51 mg, 0,37 mmol) y yoduro de sodio (18,4 mg, 0,12 mmol) con una solución de metanosulfonato de 2-(2-(2-(2-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo (100 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla a 80 ºC durante 4 horas. Se filtró la mezcla enfriada y se sometió directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (46 mg, 0,04 mmol, rendimiento de un 33 %). LCMS, Tr= 1,04 min, ES+ve 516 ($[M+2H]^{2+}$).

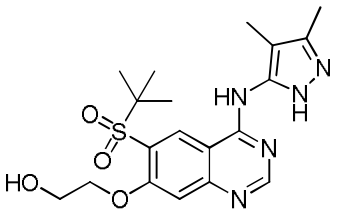
14-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oato de tert-butilo



A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-ol (140 mg, 0,37 mmol, obtenida como se describe en el documento WO 2014/128622) en DMF (2 ml) se le añadió 14-(tosiloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oato de tert-butilo (259 mg, 0,56 mmol, preparado como se describe en Nature Chemical Biology,

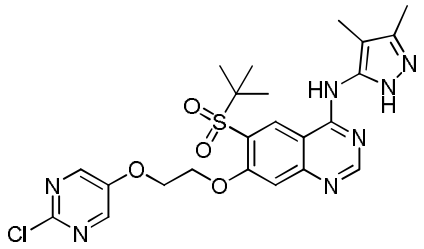
2015, 11, p. 611), carbonato de potasio (155 mg, 1,1 mmol) y yoduro de sodio (56 mg, 0,37 mmol) y se agitó la reacción a 80 ºC durante 2 horas. Se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (35 mg, 0,046 mmol, rendimiento de un 12 %). LCMS, Tr= 0,83 min, ES+ve 666.

2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etanol



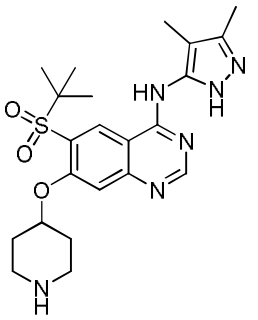
A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoroquinazolin-4-amina (250 mg, 0,66 mmol, obtenida como se describe en el documento WO 2014/128622) en etilenglicol (923 µl, 16,6 mmol) se le añadió hidruro de sodio (79 mg, 3,3 mmol) y se selló la mezcla de reacción, se agitó a 100 ºC durante 105 minutos en un microondas Biotage. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se sometió directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 60 g: acetonitrilo a de un 5 % a un 30 % (ácido fórmico al 0,1 %) en agua (ácido fórmico al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (200 mg, 0,48 mmol, rendimiento de un 72 %). LCMS, Tr= 0,54 min, ES+ve 420.

6-(Tert-butilsulfonil)-7-(2-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)etoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-amina



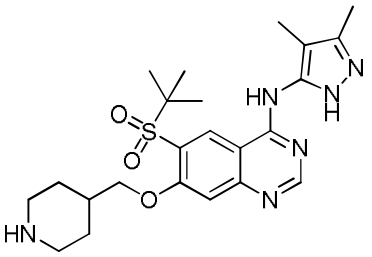
A una solución de 2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etanol (247 mg, 0,59 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 2-cloropirimidin-5-ol (85 mg, 0,65 mmol), trifenilfosfina (232 mg, 0,88 mmol) y DIAD (0,172 ml, 0,88 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta bajo una atmósfera de nitrógeno durante 42 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se sometió el residuo directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 60 g: acetonitrilo a de un 5 % a un 30 % (ácido fórmico al 0,1 %) en agua (ácido fórmico al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (167 mg, 0,31 mmol, rendimiento de un 53 %). LCMS, Tr= 0,73 min, ES+ve 532.

6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina



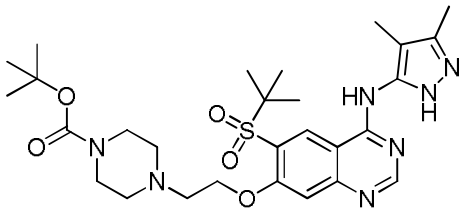
Bajo nitrógeno, se trató una mezcla de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoroquinazolin-4-amina (300 mg, 0,795 mmol, obtenida como se describe en el documento WO 2014/128622) y piperidin-4-ol (402 mg, 4,0 mmol) en dioxano (5 ml) y NMP (1,5 ml) con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 57 mg, 2,4 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se calentó la mezcla a 80 ºC durante 4 horas y se enfrió, se trató con ácido acético (0,5 ml) y se concentró hasta aproximadamente 1,5 ml. Se sometió el producto a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (270 mg, 0,59 mmol, rendimiento de un 74 %). LCMS, Tr= 0,46 min, ES+ve 459.

6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-amina



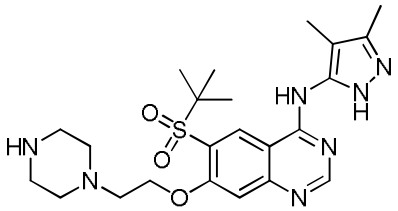
Bajo nitrógeno, se trató una mezcla de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoroquinazolin-4-amina (300 mg, 0,795 mmol, obtenida como se describe en el documento WO 2014/128622) y piperidin-4-ilmetanol (275 mg, 2,39 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y NMP (1,5 ml) con hidruro de sodio (191 mg, 4,8 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se calentó la mezcla a 80 ºC durante 4 horas y se enfrió. Se trató la mezcla con ácido acético (0,5 ml) y se evaporó hasta aproximadamente 1,5 ml. Se sometió el producto a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (298 mg, 0,63 mmol, rendimiento de un 79 %). LCMS, Tr= 0,44 min, ES+ve 473.

4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



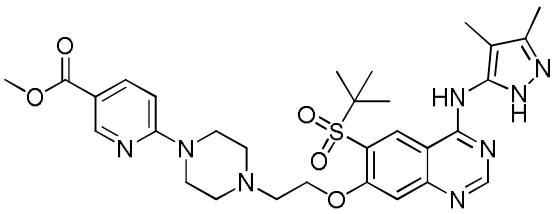
Se trató una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (60 % p/p en aceite mineral, 1,59 g, 40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) gota a gota con una solución de 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (9,15 g, 40 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 20 min y a continuación, se trató con 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoroquinazolin-4-amina (3 g, 8,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y a continuación, se calentó hasta 100 ºC y se agitó enérgicamente durante una hora adicional. A continuación, se enfrió la mezcla y se acidificó hasta pH 7 con HCl acuoso (2 M) y a continuación, se repartió entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se lavó capa orgánica combinada con agua (40 ml), salmuera (40 ml) y a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío, y se sometió el residuo directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice prerrellenado de 100 g: metanol al 0-50 % en éter metil-tert-butílico). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (1,31 g, 2,2 mmol, rendimiento de un 27 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,04 min, ES+ve 588.

6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina



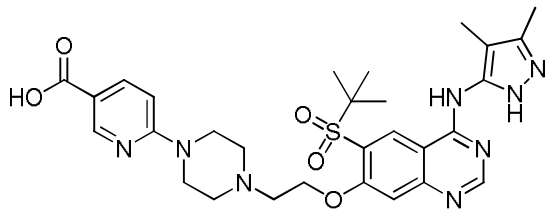
A una solución de 4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,3 g, 2,2 mmol) en THF (5 ml) y metanol (10 ml) bajo nitrógeno se le añadió HCl (4 M en dioxano) (5 ml, 20 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas, a continuación, se filtró a vacío para dar el compuesto del título (1,25 g, 2,10 mmol, rendimiento de un 95 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 0,74 min, ES+ve 488.

6-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinato de metilo



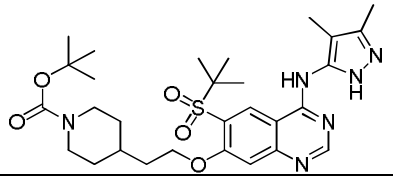
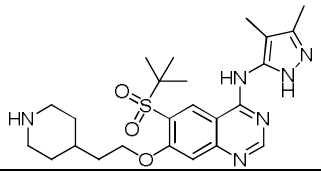
A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina, 3-clorhidrato (400 mg, 0,67 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió DIPEA (0,585 ml, 3,4 mmol) y 6-cloronicotinato de metilo (138 mg, 0,80 mmol), a continuación, se selló y se calentó a 120 ºC en un microondas Biotage durante 3 horas. Se purificó directamente el producto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 60 g: acetonitrilo al 30-85 % (amoniaco al 0,1 %) en agua (formiato de amonio 10 mM)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (261 mg, 0,42 mmol, rendimiento de un 63 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,00 min, ES+ve 623.

Ácido 6-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotínico

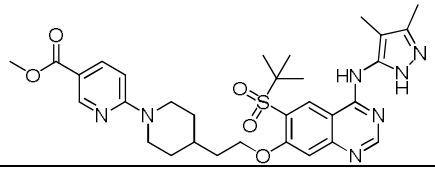
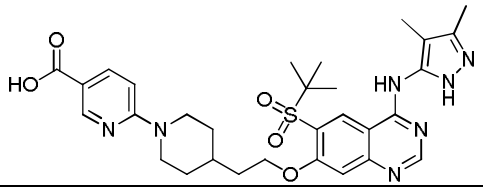
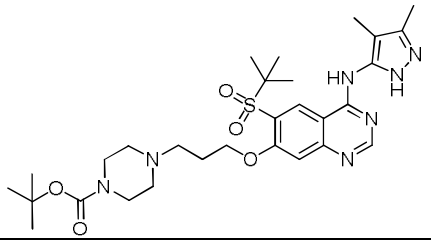
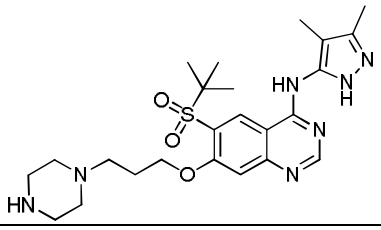
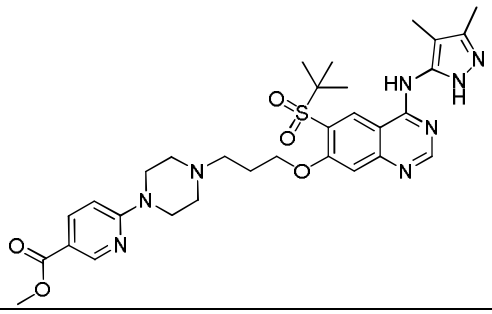


A una solución de 6-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinato de metilo (261 mg, 0,42 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (1 M solución en agua, 2,24 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 40 ºC durante 25 horas. Se neutralizó la mezcla con HCl (4 M en dioxano, 1 ml, 4 mmol) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (291 mg, 0,41 mmol, rendimiento de un 97 %). LCMS, Tr= 0,52 min, ES+ve 609.

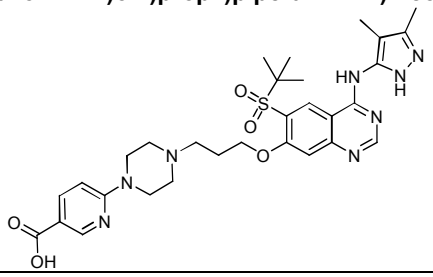
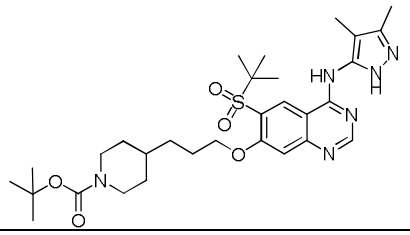
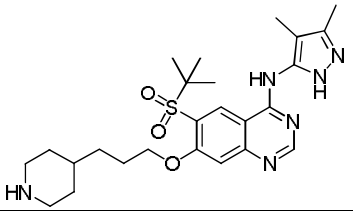
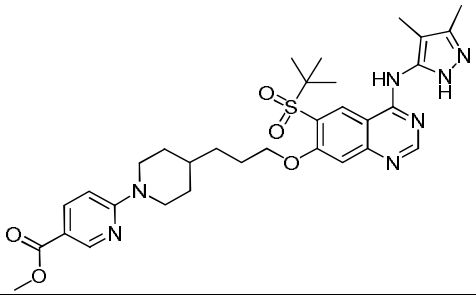
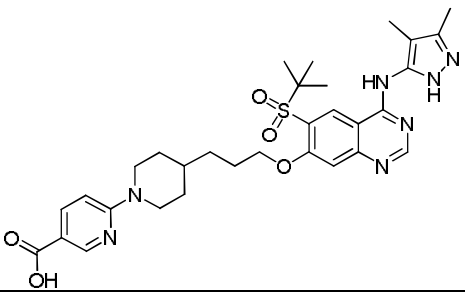
Se prepararon los siguientes compuestos mediante una secuencia de procedimiento análoga a la del ácido 6-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotínico:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 	**52 %**	**Procedimiento B 1,17 min**	**587**
6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-(piperidin-4-il)etoxi)quinazolin-4-amina 	**85 %**	**Procedimiento B 0,95 min**	**487**

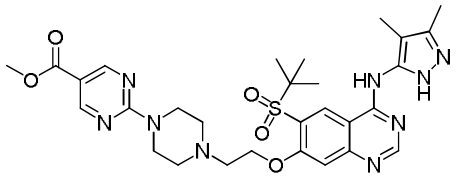
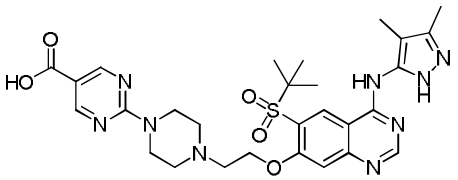
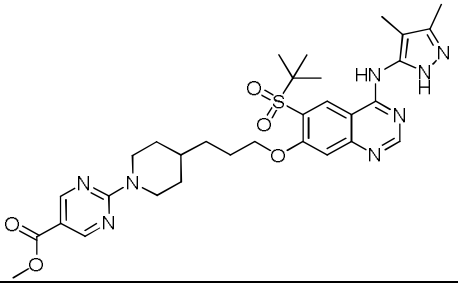
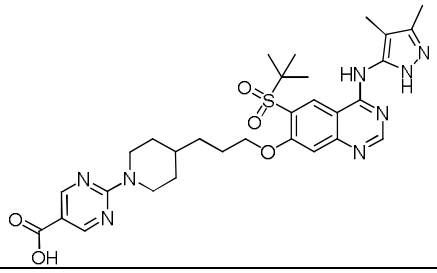
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
6-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)nicotinato de metilo 	**35 %**	**Procedimiento B 1,14 min**	**622**
Ácido 6-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)nicotínico 	**99 %**	**Procedimiento A 0,66 min**	**608**
4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo 	**17 %**	**Procedimiento B** **1,06 min**	**602**
6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-amina 	**98 %**	**Procedimiento B 0,84 min**	**502**
6-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato de metilo 	**49,9 %**	**Procedimiento B 1,02 min**	**637**

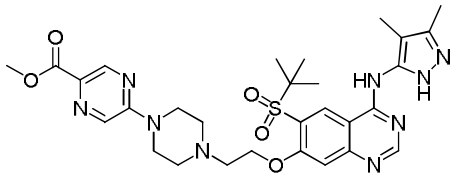
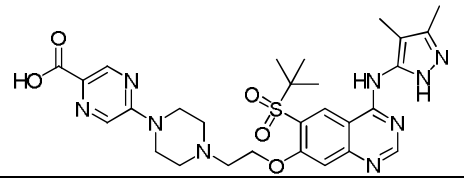
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ácido 6-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico 	**99 %**	**Procedimiento A 0,49 min**	**623**
4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 	**58 %**	**Procedimiento A 1,03 min**	**601**
6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)quinazolin-4-amina 	**99 %**	**Procedimiento A 0,47 min**	**501**
6-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)nicotinato de metilo 	**66 %**	**Procedimiento B 1,19 min**	**636**
Ácido 6-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)nicotínico 	**96 %**	**Procedimiento A 0,70 min**	**622**

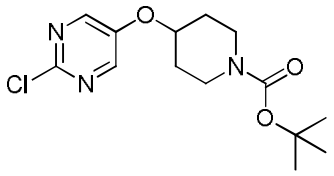
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo 	**71 %**	**Procedimiento A 0,60 min**	**624**
3-Clorhidrato del ácido 2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxílico 	**98 %**	**Procedimiento A 0,52 min**	**610,2**
2-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo 	**43 %**	**Procedimiento A 0,97 min**	**637**
Ácido 2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxílico 	**100 %**	**Procedimiento A 0,85 min**	**623**

(continuación)

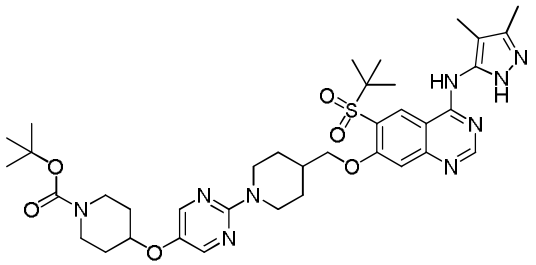
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
5-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo 	**58 %**	**Procedimiento B 0,92 min**	**624**
Ácido 5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico 	**44 %**	**Procedimiento B 0,67 min**	**610**

4-((2-Cloropirimidin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (561 mg, 2,8 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 2-cloropirimidin-5-ol (200 mg, 1,53 mmol), trifenilfosfina (548 mg, 2,09 mmol) y DIAD (0,406 ml, 2,09 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 20 ºC bajo nitrógeno durante 72 horas. Se concentró la mezcla de reacción *a vacío*, y se sometió el residuo directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 60 g usando una elución en gradiente de acetonitrilo al 35-90 % (ácido fórmico al 0,1 %) en agua (ácido fórmico al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (430 mg, 1,1 mmol, rendimiento de un 77 %). LCMS, Tr= 1,12 min, ES+ve 258 (M+H-tBu).

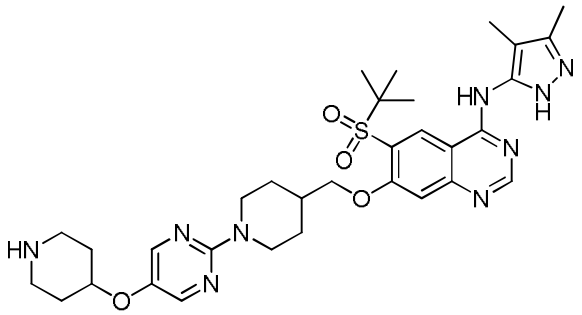
4-((2-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 4-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (259 mg, 0,83 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió DIPEA (0,6 ml, 3,4 mmol) y 3-clorhidrato de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-amina (400 mg, 0,69 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 140 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno durante 42 horas. Se sometió el residuo directamente a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho SNAP C-18 prerrellenado de 60 g usando una elución en gradiente de acetonitrilo al 50-95 % (amoniaco al 0,1 %) en agua (bicarbonato de amonio 10 mM)). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (240 mg, 0,32 mmol, rendimiento de un 47 %). LCMS, Tr= 1,09 min, ES+ve 750.

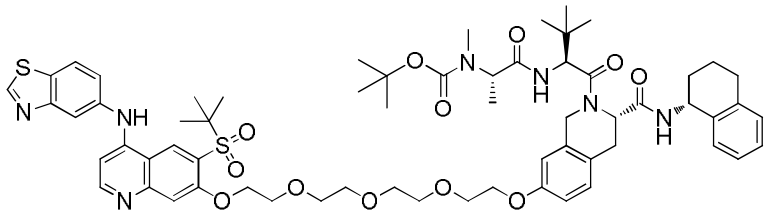
6-(Tert-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-((1-(5-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-2-il)piperidin-4-

il)metoxi)quinazolin-4-amina



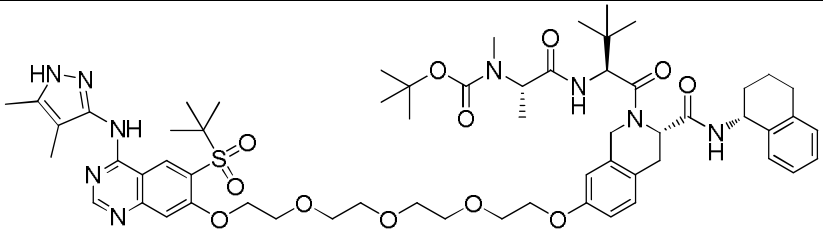
A 4-((2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (240 mg, 0,32 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió TFA (1,23 ml, 16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el compuesto del título (350 mg, 0,32 mmol, rendimiento de un 99 %). LCMS, Tr= 0,57 min, ES+ve 650.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



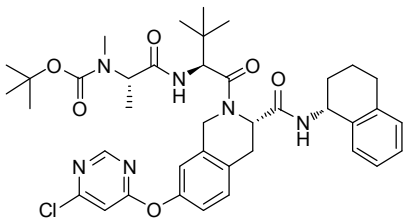
Se calentó una mezcla de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-ol (61 mg, 0,15 mmol), ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (80 mg, 0,098 mmol) y carbonato de potasio (41 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) a 105 ºC durante 8 horas. Se sometió el producto en bruto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (78 mg, 0,065 mmol, rendimiento de un 67 %). LCMS, Tr= 1,11 min, ES+ve 1193.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



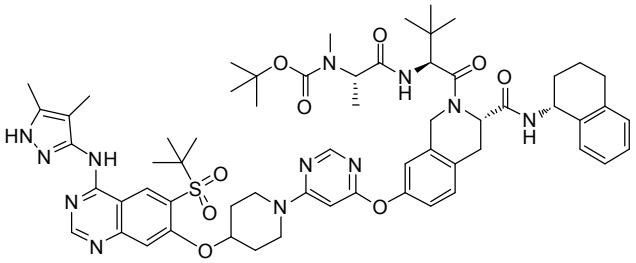
Se calentó una mezcla de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (800 mg, 0,98 mmol), 6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-ol (442 mg, 1,18 mmol), carbonato de potasio (41 mg, 0,29 mmol) y yoduro de sodio (147 mg, 0,98 mmol) en DMF (1,5 ml) a 105 ºC durante 8 horas. Se filtró la mezcla de producto enfriada y se sometió directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (355 mg, 0,31 mmol, rendimiento de un 31 %). LCMS, Tr= 1,21 min, ES+ve 1154.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-Cloropirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



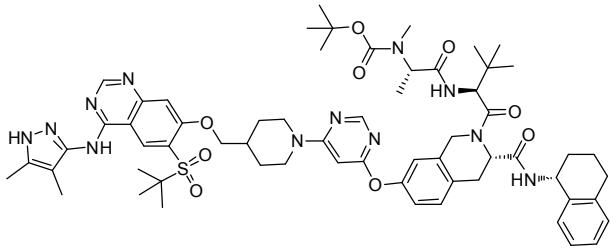
Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-hidroxi-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (300 mg, 0,48 mmol) en DMF (7 ml) con 4,6-dicloropirimidina (76 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (147 mg, 1,06 mmol) y a continuación, se agitó a ta durante la noche. Se trató la mezcla con diclorometano (30 ml) y agua (10 ml). Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo a desde un 0 % hasta un 100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (302 mg, 0,41 mmol, rendimiento de un 85 %). LCMS, Tr= 1,46 min, ES+ve 733.

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-(4-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



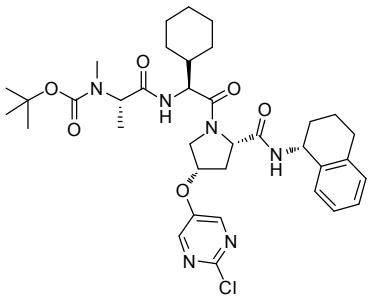
Se trató una mezcla de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (69 mg, 0,15 mmol) y ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) con bicarbonato de sodio (46 mg, 0,55 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. Se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (92 mg, 0,08 mmol, rendimiento de un 58 %. LCMS, Tr= 1,25 min, ES+ve 578 ($[M+2H]^{2+}$).

((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



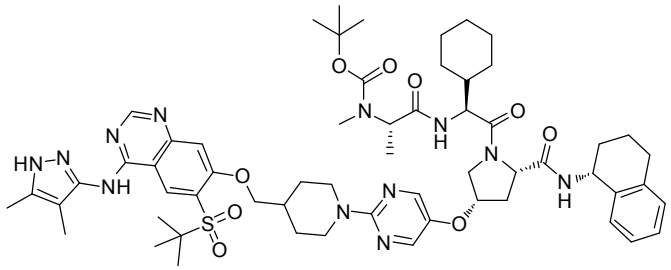
Se preparó el compuesto del título en un procedimiento análogo al de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-(4-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo. Rendimiento de un 42 %. LCMS, Tr= 1,25 min, ES+ve 585 ($[M+2H]^{2+}$).

((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-Cloropirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



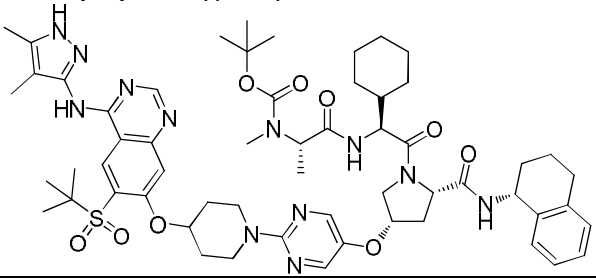
Bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató una solución enfriada con hielo de una mezcla de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (600 mg, 1,0 mmol), 2-cloropirimidin-5-ol (161 mg, 1,2 mmol) y trifenilfosfina (404 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a lo largo de 1 minuto con DIAD (0,3 ml, 1,5 mmol). A continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas y se trató posteriormente con diclorometano (40 ml) y agua (10 ml). Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad y se purificó el producto mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano seguido por metanol al 0-5 % en acetato de etilo para dar el compuesto del título (525 mg, 0,75 mmol, rendimiento de un 73 %). LCMS, Tr= 1,38 min, ES+ve 697.

((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo

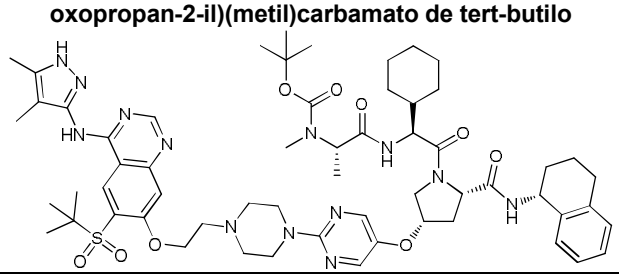
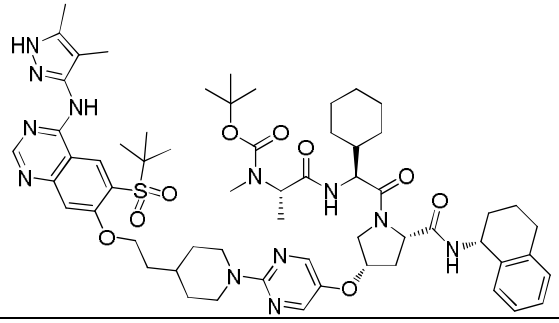
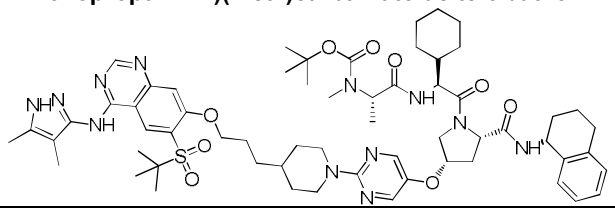
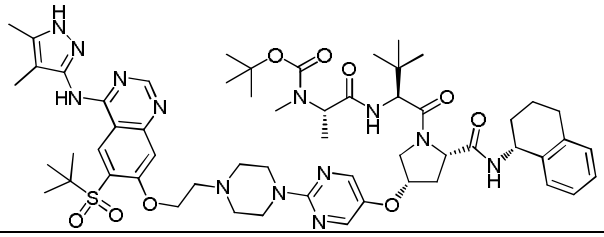


A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-amina (41 mg, 0,086 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se le añadió ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (60 mg, 0,086 mmol) y bicarbonato de sodio (29 mg, 0,34 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 ºC durante 18 horas, a continuación, se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (43 mg, 0,04 mmol, rendimiento de un 44 %). LCMS, Tr= 1,27 min, ES+ve 567 ($[M+2H]^{2+}$).

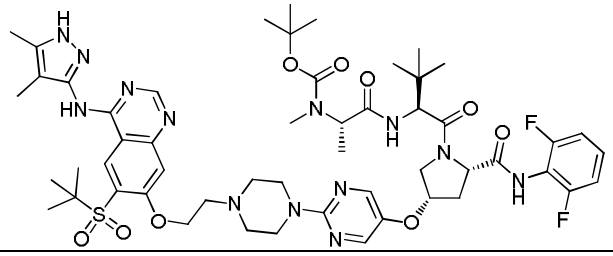
Se prepararon los siguientes compuestos en un procedimiento análogo al de ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**59 %**	**Procedimiento B 1,44 min**	**1119,4**

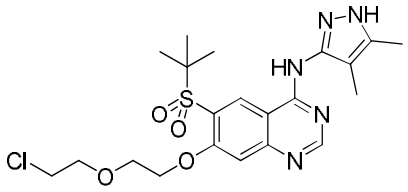
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**40 %**	**Procedimiento A 1,01 min**	**574,9 $[M+2H]^{2+}$**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**39 %**	**Procedimiento A 1,29 min**	**574,4 $[M+2H]^{2+}$**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**41 %**	**Procedimiento A 1,33 min**	**581,4 $[M+2H]^{2+}$**
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**39 %**	**Procedimiento B 1,34 min**	**1122,4**

(continuación)

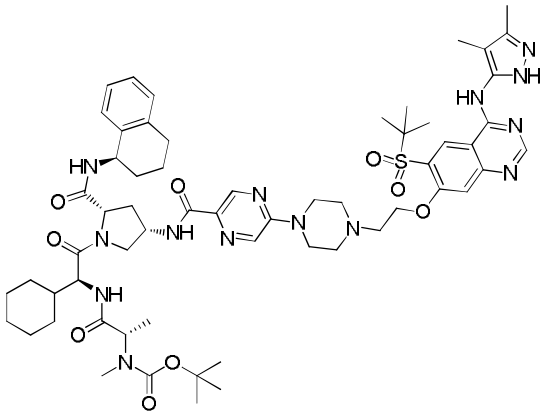
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-((2,6-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**43 %**	**Procedimiento B 1,26 min**	**1104,3**

6-(Tert-butilsulfonil)-7-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



A una solución de 6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-ol (50 mg, 0,13 mmol, obtenida como se describe en el documento WO 2014/128622) en DMSO (0,8 ml) se le añadió 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (38,1 mg, 0,266 mmol), yoduro de sodio (2,0 mg, 0,013 mmol) y carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) y se selló la mezcla de reacción y se agitó a 80 ºC en un microondas Biotage durante 3 horas. Se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (27 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 42 %). LCMS, Tr= 0,72 min, ES+ve 482.

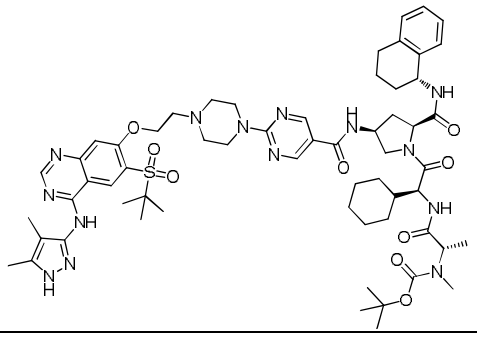
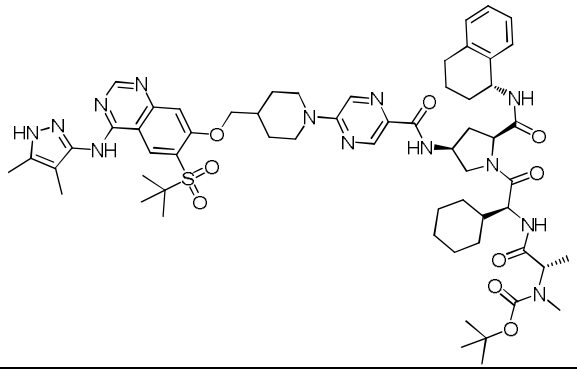
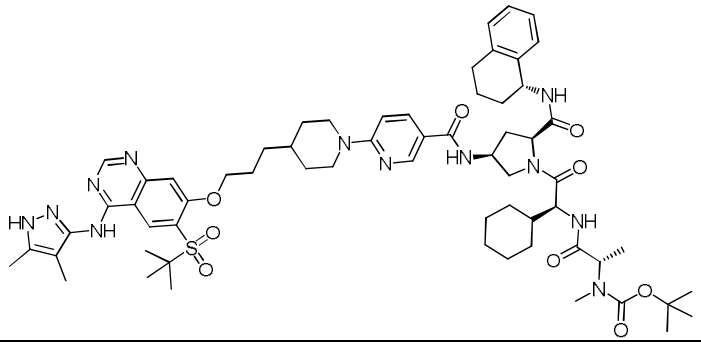
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(5-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



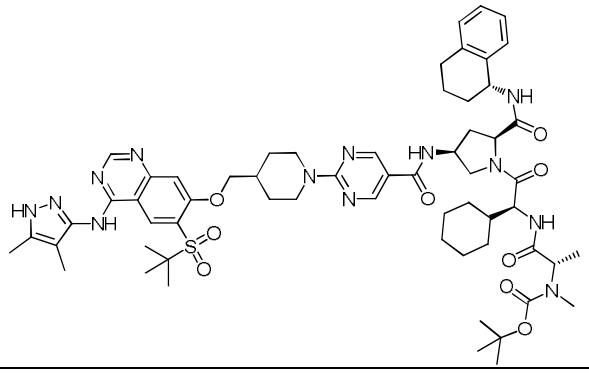
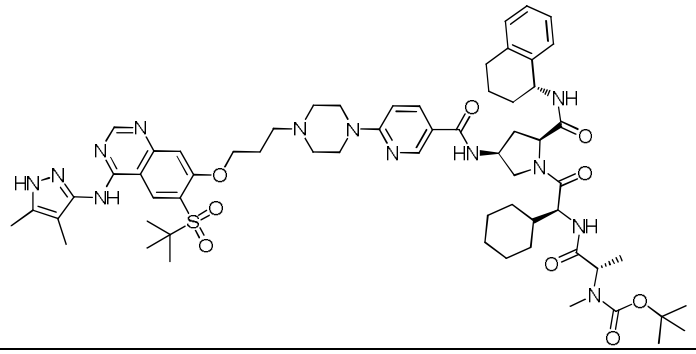
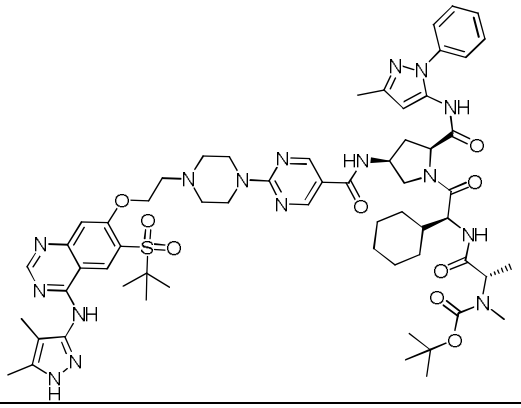
Se añadió HATU (92 mg, 0,241 mmol) a una mezcla de DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol), ácido 5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico (70 mg, 0,115 mmol) y ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-amino-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (78 mg, 0,13 mmol, obtenido como se describe en el documento WO 2014090709 A1) en DMF (0,55 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se sometió el producto directamente a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (74 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 55 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,32 min, ES+ve 1175.

Se prepararon los siguientes compuestos en un procedimiento análogo al de ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamido)-2-

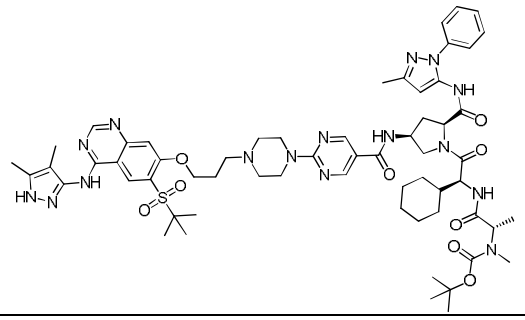
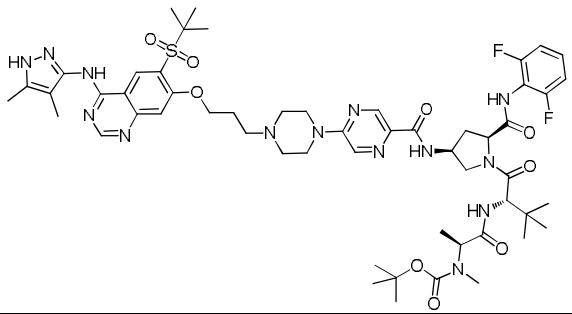
(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**8 %**	**Procedimiento B 1,34 min**	**1175,36**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(5-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**98 %**	**Procedimiento B** **1,39 min**	**1160,3**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(6-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)nicotinamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**97 %**	**Procedimiento B 1,47 min**	**1188,69**

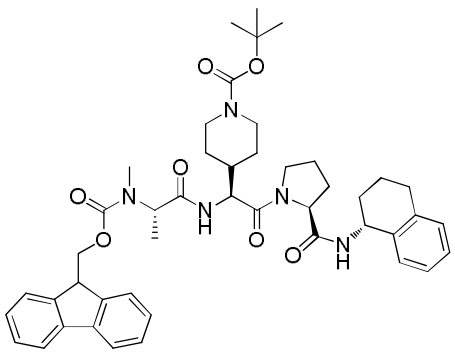
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(2-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**95 %**	**Procedimiento B 1,41 min**	**1158,7**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(6-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**11 %**	**Procedimiento B 1,34 min**	**1188,36**
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamido)-2-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**47 %**	**Procedimiento B 1,22 min**	**1201,32**

(continuación)

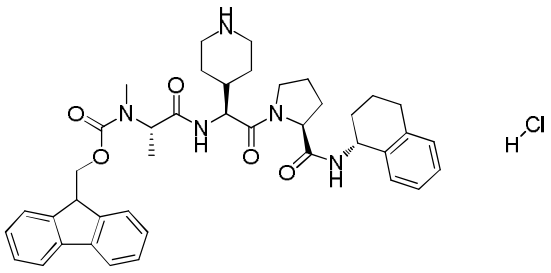
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(2-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamido)-2-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**21 %**	**Procedimiento B 1,50 min**	**1215,20**
((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(5-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamido)-2-((2,6-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 			

4-((S)-1-((S)-2-((((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)propanamido)-2-oxo-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



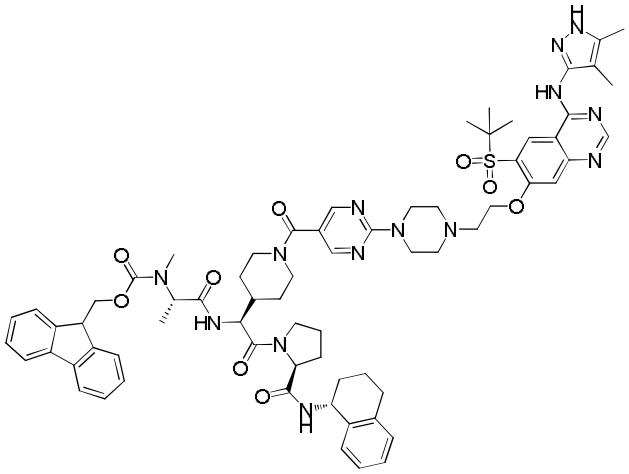
Se trató una mezcla de clorhidrato de (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida (68 mg, 0,24 mmol, obtenida como se describe en la patente WO 2006/017295 A2) y ácido (S)-2-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)propanamido)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (137 mg, 0,24 mmol, obtenido como se describe en la patente WO 2008/134679 A1) en DMF (2 ml) con DIPEA (0,085 ml, 0,48 mmol) seguido por HATU (203 mg, 0,53 mmol). Después de 4 horas, se diluyó la reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2x10 ml) seguido por salmuera (15 ml). Se recogió la fracción orgánica y se concentró a vacío para obtener el producto del título (176 mg, 0,22 mmol, rendimiento de un 92 %). LCMS, Tr (Procedimiento B), Tr = 1,47 min, ES+ve m/z 792.

Clorhidrato de metil((S)-1-oxo-1-(((S)-2-oxo-1-(piperidin-4-il)-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)amino)propan-2-il)carbamato de (9H-Fluoren-9-il)metilo



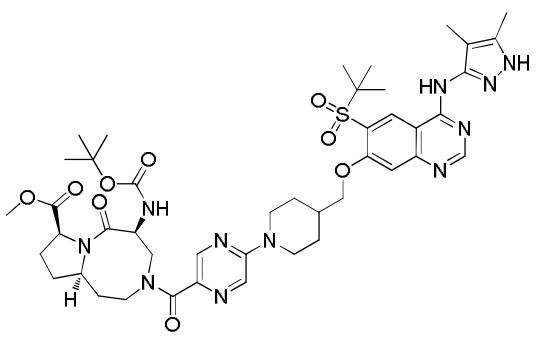
Se trató 4-((S)-1-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)propanamido)-2-oxo-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (176 mg, 0,22 mmol) con HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). Después de 3 horas, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar el compuesto del título (160 mg, 0,22 mmol, rendimiento de un 91 %). LCMS, Tr (Procedimiento B), Tr = 1,27 min, ES+ve m/z 692.

((S)-1-(((S)-1-(1-(2-(4-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se disolvieron ácido 2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxílico (126 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de metil((S)-1-oxo-1-(((S)-2-oxo-1-(piperidin-4-il)-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)amino)propan-2-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (151 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con DIPEA (0,144 ml, 0,83 mmol) y a continuación, con HATU (157 mg, 0,41 mmol). Después de 2 horas, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,031 mmol, rendimiento de un 15 %). Procedimiento B de LCMS, Tr= 1,29 min, ES+ve 642 ($[M+2H]^{2+}$).

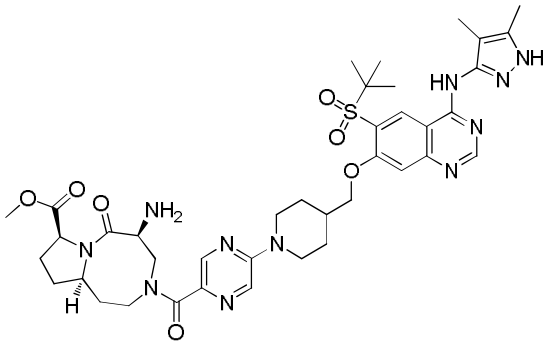
(5S,8S,10aR)-5-((Tert-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo



Se disolvieron una mezcla de (5S,8S,10aR)-5-((tert-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo (183 mg, 0,54 mmol, obtenida como se describe en la patente WO 2011/050068 A2) y ácido 5-

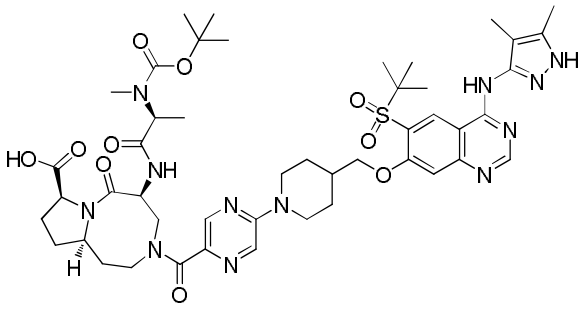
(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxílico (213 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) y se trataron con DIPEA (0,25 ml, 1,43 mmol) seguido por HATU (163 mg, 0,43 mmol). Después de 1 hora, se cargó la mezcla de reacción en bruto directamente en una columna C18 de 60 g y se purificó usando acetonitrilo al 5-70 % en agua (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el producto del título (168 mg, 0,18 mmol, rendimiento de un 51 %) LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,08 min, ES+ve m/z 918.

(5S,8S,10aR)-5-Amino-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo



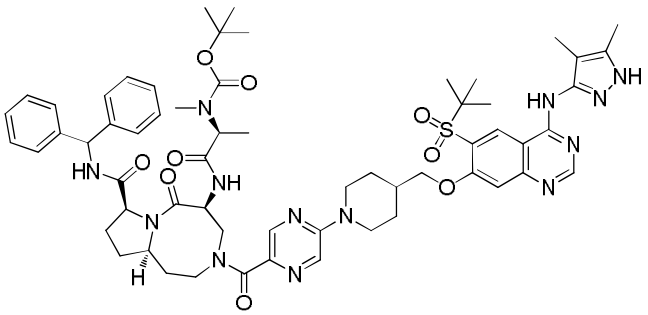
Se trató (5S,8S,10aR)-5-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo con ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se disolvió el residuo en MeOH (5 ml) y se eluyó a través de un cartucho aminopropilo de 1 g con metanol para dar el compuesto del título (220 mg, 0,27 mmol, rendimiento de un 75 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 0,89 min, ES+ve m/z 818

Ácido (5S,8S,10aR)-5-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxílico



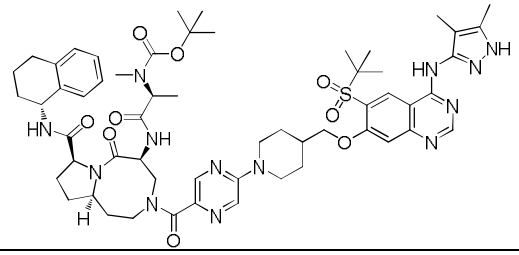
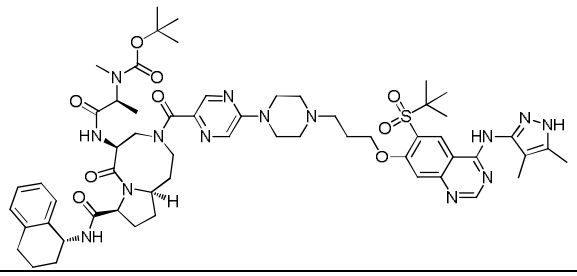
Se trató una mezcla de ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico (57,4 mg, 0,28 mmol) y (5S,8S,10aR)-5-amino-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo (220 mg, 0,27 mmol) en DMF (1,35 ml) con DIPEA (0,188 ml, 1,076 mmol) seguido por HATU (112 mg, 0,30 mmol). Después de 4 horas, se añadió NaOH acuoso 2 M (3 ml, 6 mmol). Después de una 0,5 hora adicional, se concentró la mezcla de reacción a vacío, se cargó en una columna C18 de 60 g y se purificó usando un gradiente de un 5-60 % usando acetonitrilo/agua (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (105 mg, 0,11 mmol, rendimiento de un 40 %). LCMS, Tr Procedimiento B, Tr = 0,82 min, ES+ve m/z 989.

((S)-1-(((5S,8S,10aR)-8-(Benzhidrilcarbamoil)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo

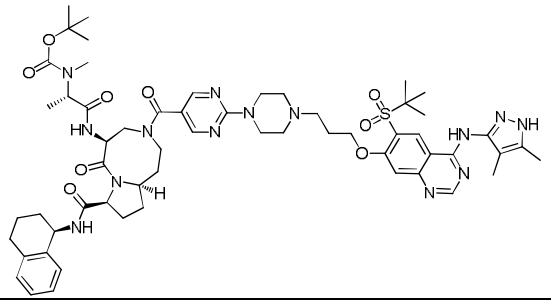


Se trató una solución de ácido (5S,8S,10aR)-5-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxílico (40 mg, 0,04 mmol) y difenilmetanamina (8 µl, 0,044 mmol) en DMF (0,3 ml) con DIPEA (0,021 ml, 0,12 mmol) seguido por HATU (17 mg, 0,044 mmol). Después de 2 horas, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (24 mg, 0,021 mmol, rendimiento de un 51 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,26 min, ES+ve m/z 1155.

Usando un procedimiento análogo al de ((S)-1-(((5S,8S,10aR)-8-(benzhidrilcarbamoil)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo se preparó el siguiente compuesto:

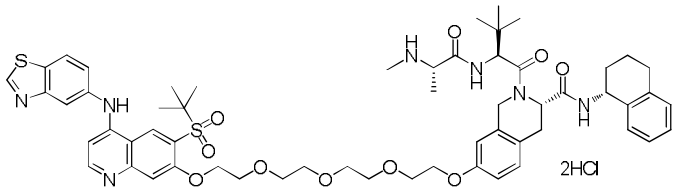
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxo-8-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**32 %**	**Procedimiento B 1,21 min**	**1118,3**
((S)-1-(((5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxo-8-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**20 %**	**Procedimiento B 1,17 min**	**1147,4**

(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
((S)-1-(((5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-6-oxo-8-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo 	**19 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**573,5 $(M+2H)^{2+}$**

Ejemplo 1

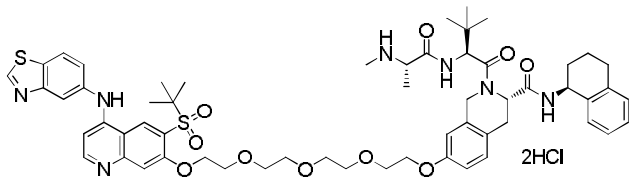
2-Clorhidrato de (S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida



Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (65 mg, 0,055 mmol) en THF (1,5 ml) con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (3 ml, 12 mmol) y se dejó reposar durante la noche. Se evaporó la solución hasta sequedad y se sometió el producto residual a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio). Se disolvió el material recuperado en THF (1 ml), se trató con HCl 1 M en 1,4-dioxano (0,5 ml), se evaporó y se secó a vacío para dar el compuesto del título (45 mg, 0,039 mmol, rendimiento de un 71 %). LCMS, Tr= 0,72 min, ES+ve 1093.

Ejemplo 2

2-Clorhidrato de (S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida

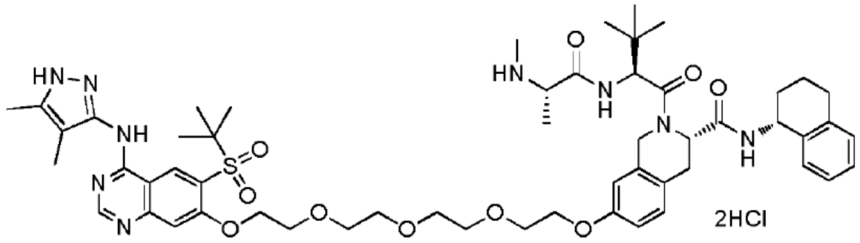


Se preparó el compuesto del título en un procedimiento análogo al de 2-clorhidrato de (S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1) usando (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina en lugar de (R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina. LCMS, Tr= 0,74 min, ES+ve 1093.

Ejemplo 3

2-Clorhidrato de (S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-

il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida

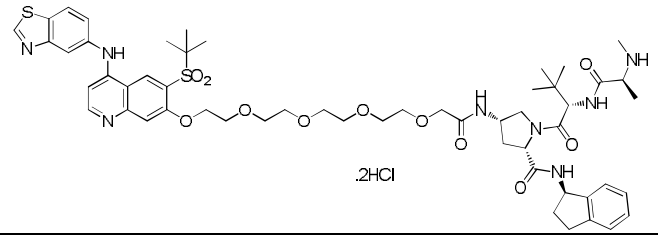
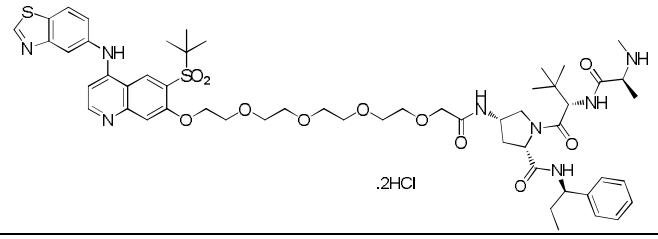
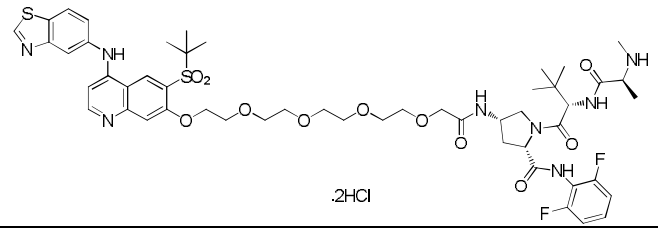


Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (380 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó la mezcla hasta sequedad; a continuación, se disolvió el residuo en 4 ml de THF y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 18 horas, se diluyó la suspensión resultante con éter dietílico (10 ml) y se filtró. Se lavó el sólido filtrado con éter dietílico y se secó a vacío para dar el compuesto del título (277 mg, 0,25 mmol, rendimiento de un 75 %). LCMS, Tr= 1,17 min, ES+ve 1054.

Se prepararon los siguientes compuestos en un procedimiento análogo al de 2-clorhidrato de (S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida:

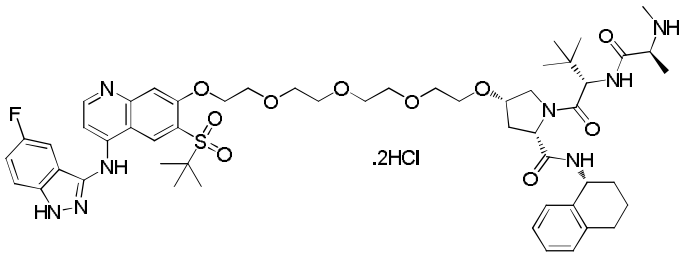
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 4 **2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida**	**78 %**	**Procedimiento B 1,12 min**	**1028**
Ejemplo 5 **2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**	**90 %**	**Procedimiento B 1,19 min**	**1088**

(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 6 **2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida**  .2HCl	**100 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**1074**
Ejemplo 7 **2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1-fenilpropil)pirrolidina-2-carboxamida**  .2HCl	**100 %**	**Procedimiento B 1,18 min**	**1076**
Ejemplo 8 **2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida**  .2HCl	**99 %**	**Procedimiento B 1,09 min**	**1069**

Ejemplo 9

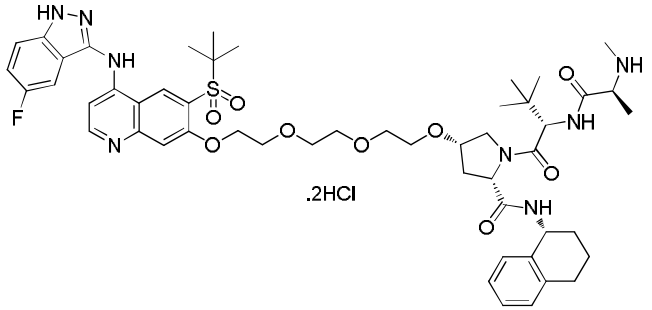
2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida



Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (68 mg, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) con ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (2 ml, 8 mmol). Después de 2 horas, se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el compuesto del título (57 mg, 0,052 mmol, rendimiento de un 86 %). Esta se volvió a purificar mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar la base libre que se recogió en THF (3 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (28 mg, 0,03 mmol, rendimiento de un 42,2 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,21 min, ES+ve 1031).

Ejemplo 10

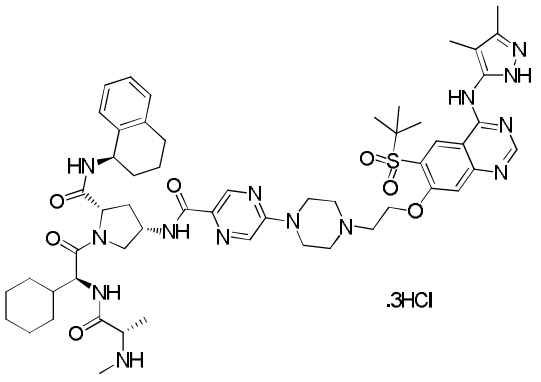
2-Clorhidrato de (2S,4S)-4-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida



Usando un procedimiento análogo al de 2-clorhidrato de (2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 4) usando 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-(benziloxi)etoxi)etoxi)etilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo, para dar el compuesto del título (70 mg, 0,07 mmol, rendimiento de un 96 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,18 min, ES+ve 987).

Ejemplo 11

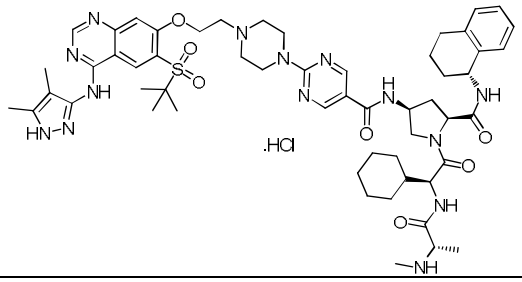
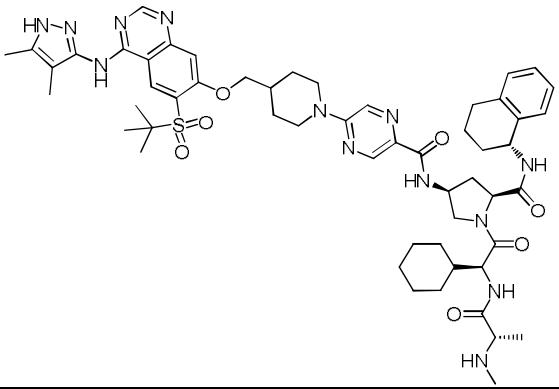
3-Clorhidrato de 5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida



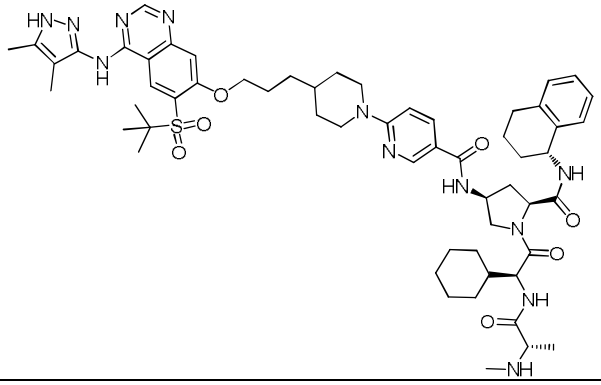
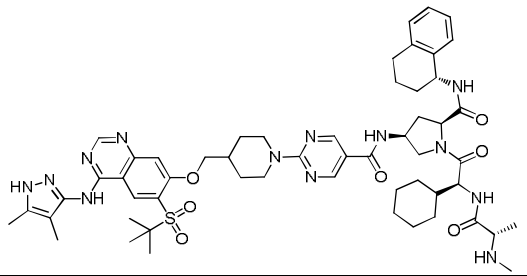
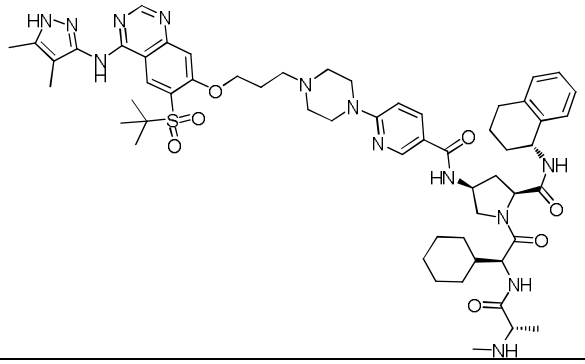
Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-(5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-

il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamido)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (74 mg, 0,063 mmol) en DCM (2 ml) con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (0,9 ml, 3,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente de la mezcla a vacío para dar el compuesto del título (70 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 91 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,12 min, ES+ve 1075.

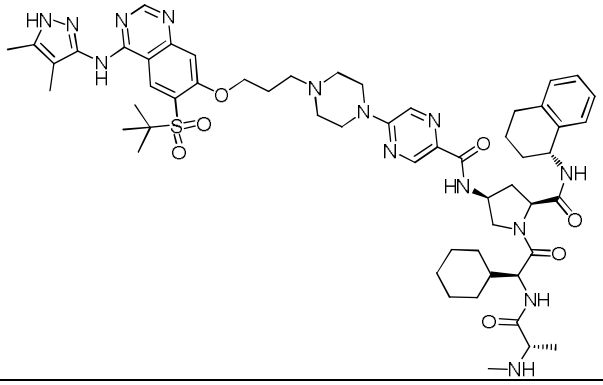
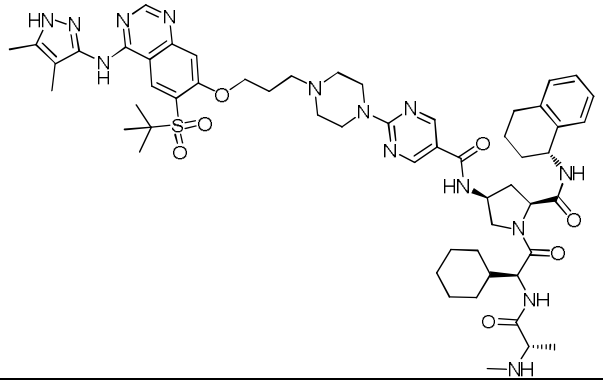
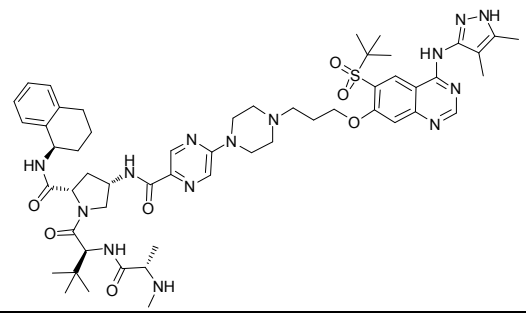
Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento análogo al de 3-clorhidrato de 5-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 12 **Clorhidrato de 2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**100 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**1075,4**
Ejemplo 13 **5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida** 	**98 %**	**Procedimiento B 1,19 min**	**1060,37**

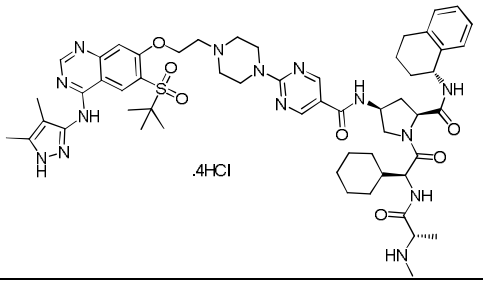
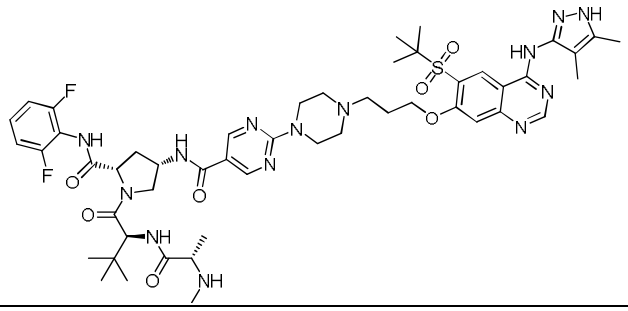
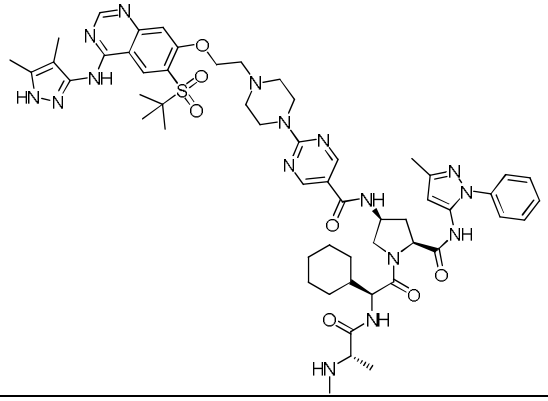
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 14 **6-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida** 	**97 %**	**Procedimiento B 1,28 min**	**1087,4**
Ejemplo 15 **2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**95 %**	**Procedimiento B 1,23 min**	**1060,4**
Ejemplo 16 **6-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida** 	**94 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**1088,34**

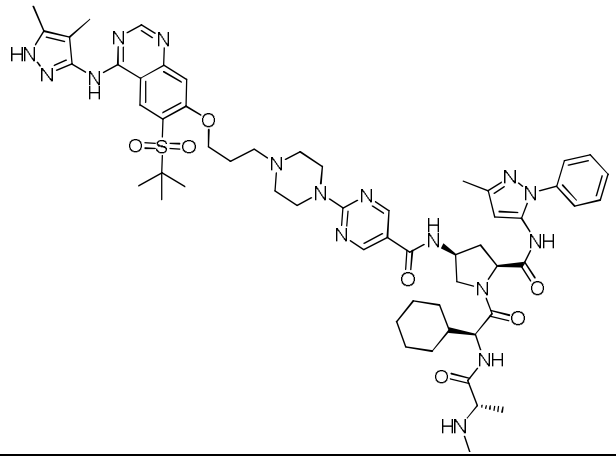
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 17 **5-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida** 	**100 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**1089,38**
Ejemplo 18 **2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**100 %**	**Procedimiento B 1,15 min**	**1064,41**
Ejemplo 19 **5-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida** 	**10 %**	**Procedimiento B 1,11 min**	**1063,46**

(continuación)

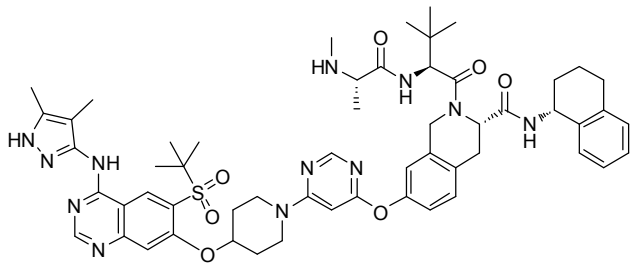
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 20 **4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**  	**99 %**	**Procedimiento B 1,12 min**	**1049,37**
Ejemplo 21 **2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**100 %**	**Procedimiento B 1,02 min**	**1045,35**
Ejemplo 22 **2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**59 %**	**Procedimiento B 1,03 min**	**1101,3**

(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 23 **2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**97 %**	**Procedimiento B 1,04 min**	**1115,4**

Ejemplo 24

(S)-7-((6-(4-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida

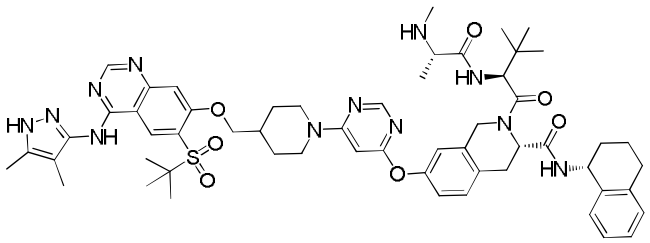


Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((6-(4-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-3-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (70 mg, 0,061 mmol) en diclorometano (3 ml) con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se trató con DMSO (1,5 ml) y DIPEA (0,5 ml) y a continuación, se sometió el producto a purificación mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (46 mg, 0,04 mmol, rendimiento de un 72 %). LCMS, Tr= 1,23 min, ES+ve 1055.

Ejemplo 25

(S)-7-((6-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida

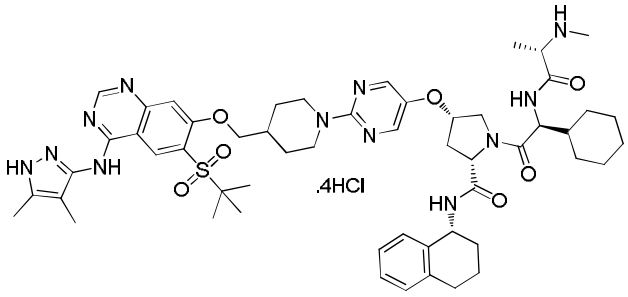
Se preparó el siguiente compuesto usando un procedimiento análogo al de (S)-7-((6-(4-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida:



Rendimiento de un 74 %. LCMS, Tr= 1,26 min, ES+ve 1069.

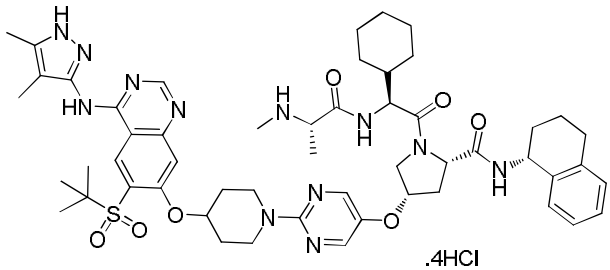
Ejemplo 26

4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida

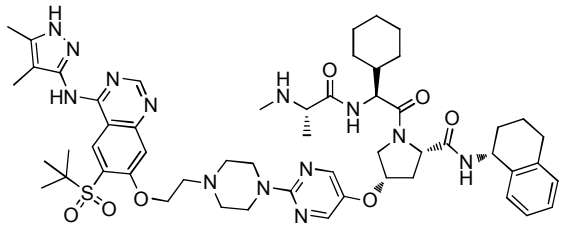
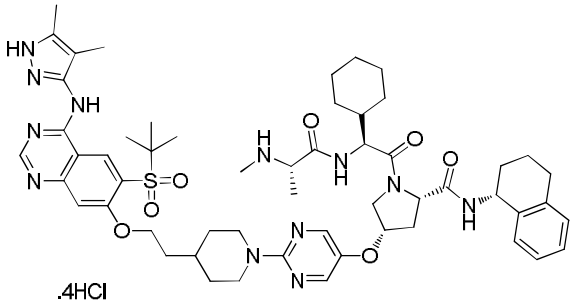
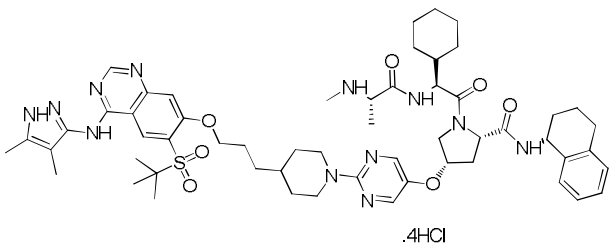


Se trató una solución de ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (58 mg, 0,051 mmol) en THF (2 ml) con ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (2 ml, 8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el compuesto del título (56 mg, 0,05 mmol, rendimiento de un 93 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,27 min, ES+ve 1033.

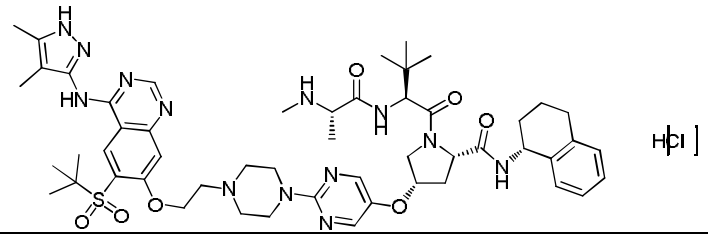
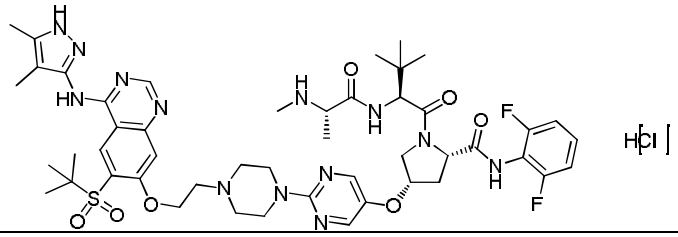
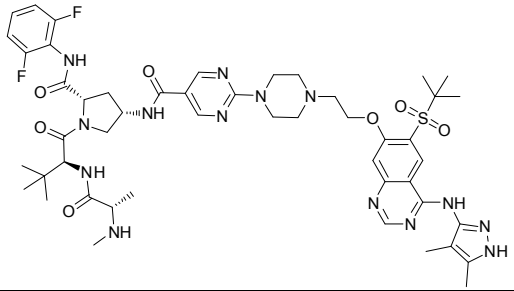
Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga a 4-clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida usando el material de partida de amina apropiado:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 27 **4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**  	**93 %**	**Procedimiento B 1,25 min**	**1019**

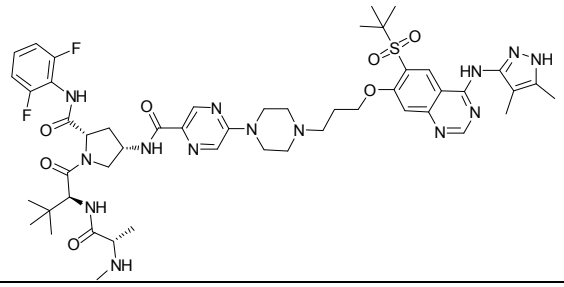
(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 28 **4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**  .4HCl	**94 %**	**Procedimiento B 1,20 min**	**1048**
Ejemplo 29 **4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**  .4HCl	**96 %**	**Procedimiento B 1,30 min**	**1047**
Ejemplo 30 **4-Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida**  .4HCl	**91 %**	**Procedimiento B 1,34 min**	**1061**

(continuación)

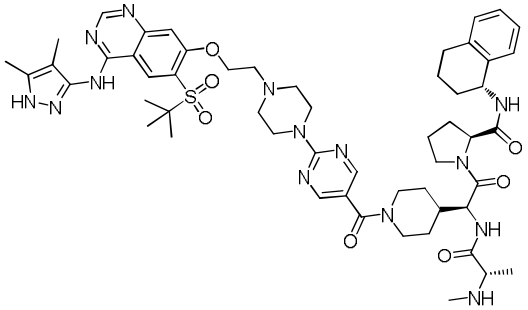
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 31 **Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida** 	**77 %**	**Procedimiento B 1,11 min**	**1022,4**
Ejemplo 32 **Clorhidrato de (2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida** 	**20 %**	**Procedimiento B 1,04 min**	**1004**
Ejemplo 33 **2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidina-5-carboxamida** 	**38 %**	**Procedimiento B 1,02 min**	**1031,49**

(continuación)

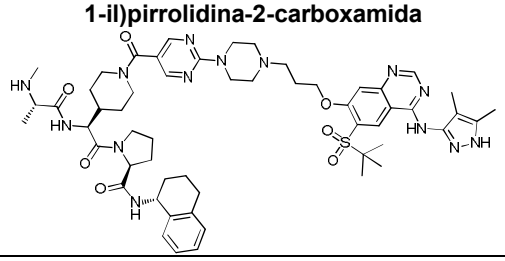
Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 34 **5-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazina-2-carboxamida** 	**26 %**	**Procedimiento B 1,00 min**	**1045,32**

Ejemplo 35

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida

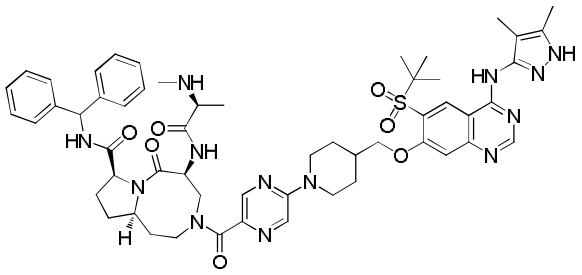


Se disolvió ((S)-1-(((S)-1-(1-(2-(4-(2-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-2-((S)-2-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (40 mg, 0,031 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con piperidina (3 ml, 30 mmol). Después de 1 hora, se concentró la reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (modificador de bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (26 mg, 0,024 mmol, rendimiento de un 12 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 0,98 min, ES+ve 1061.

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr (min)	ES +ve
Ejemplo 36 **(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidina-2-carboxamida** 	**11 %**	**Procedimiento B 1,00 min**	**1075,35**

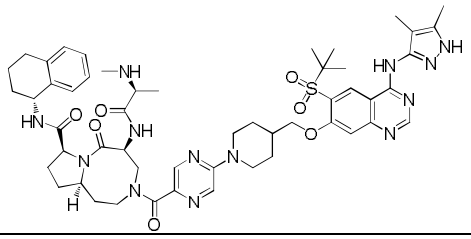
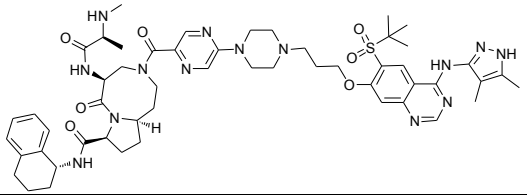
Ejemplo 37

(5S,8S,10aR)-N-Benzhidril-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida

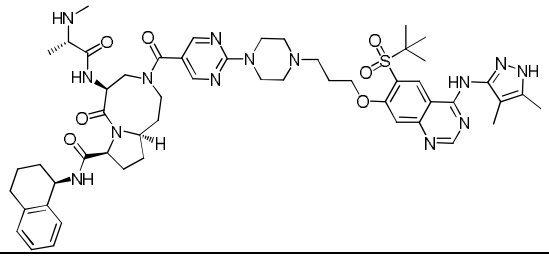


Se trató ((S)-1-(((5S,8S,10aR)-8-(benzhidrilcarbamoil)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo (24 mg, 0,021 mmol) con ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se disolvió el residuo en metanol (5 ml) y se pasó a través de un cartucho de aminopropilo de 500 mg eluyendo con metanol. Se evaporó la fracción que contenía producto resultante hasta sequedad para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,019 mmol, rendimiento de un 47 %). LCMS, Procedimiento B, Tr = 1,09 min, ES+ve *m/z 1055*.

Se preparó el siguiente compuesto en un procedimiento análogo al de (5S,8S,10aR)-N-benzhidril-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida:

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 38 **(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida** 	**98 %**	**Procedimiento B 1,04 min**	**1019,34**
Ejemplo 39 **(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida** 	**99 %**	**Procedimiento B 1,00 min**	**1047,52**

(continuación)

Estructura/Nombre del compuesto	Rendimiento	LCMS, Tr	ES +ve
Ejemplo 40 **(5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida** 	**99 %**	**Procedimiento B 1,01 min**	**1045,36**

Cuantificación de inmunotransferencia de tipo Western de niveles RIP2 en células THP1

Se sometieron a prueba compuestos en células THP1 (leucemia mielógena aguda - BioCat 106491) y se evaluó el efecto sobre los niveles de proteína RIP2 mediante inmunotransferencia de tipo Western. Para cada muestra, se resuspendieron 7,5 x10^6 células en medios que contenían las concentraciones indicadas de PROTAC y se incubaron a 37 ºC y CO_2 al 5 % durante la noche. Al día siguiente, se recogieron las células, y se cuantificó la cantidad total de proteína usando el kit de ensayo de proteínas BCA de Pierce™ (Thermo Scientific, 23227). Se separaron 25 µg de proteína total en un gel de poliacrilamida Bis-Tris a un voltaje constante y se transfirió adicionalmente a membranas PVDF (Millipore, IPFL00010). Se bloquearon las membranas frente a uniones no específicas con solución amortiguadora de bloqueo Odyssey (Licor, 927-40000) durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación, se incubaron con los anticuerpos primarios anti-RIPK2 de conejo (Cell Signaling, 4142) durante la noche a 4 ºC. Al día siguiente, se añadió anticuerpo anti-actina de ratón (Sigma, A2228) a una dilución de 1:20 000 y se incubaron las membranas adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavaron las membranas 3 veces con PBS +Tween 20 al 0,1 %, a continuación, se incubaron con anticuerpo anti-IgG murina de asno 800CW (Licor, 926-32212) y anticuerpo anti-IgG murina de asno IRdye 680RD (Licor, 926-68072) diluido 1:5 000 en solución amortiguadora de bloqueo Odyssey + Tween 20 al 0,1 % + SDS al 0,01 %, 1 hora a temperatura ambiente, seguido por lavado en PBS + Tween 20 al 0,1 %. Se detectó la señal infrarroja usando un escáner Odyssey (Licor Biosciences) y se realizó densitometría usando el software Odyssey 2,1 Analyser (Licor Biosciences).

Se expresó la degradación de RIPK2 en relación con la muestra tratada solo con DMSO. Los compuestos exhibieron una degradación de > 80 % de RIP2 a concentraciones de <1 uM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(S)-7-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

-(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-builsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1-fenilpropil)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-(14-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-(2-((6-(Tert-butilsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-(2-(2-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

5-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida

5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

2-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

6-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)nicotinamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((35,55)-1-((5)-2-ciclohexil-2-((5)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-5-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)bufanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-5-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(S)-7-((6-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazool-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-((2-(4-(2-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)-N-(2,6-difluorofenil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

5-(4-(3-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-

5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida;

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(2-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-((S)-2-(1-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)piperidin-4-il)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirrolidin-2-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-N-Benzhidril-3-(5-(4-(((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

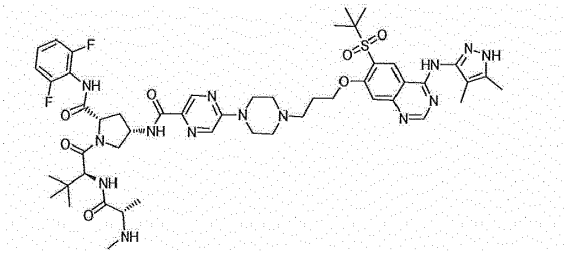
(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(((6-(tert-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(5-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

(5S,8S,10aR)-3-(2-(4-(3-((6-(tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-5-((S)-2-(metilamino)propanamido)-6-oxo-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)decahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-(4-(3-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que es 5-(4-(3-((6-(Tert-builsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-7-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-N-((3S,5S)-5-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-carboxamida.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional.

7. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en terapia.