

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 513**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2022** **E 22154786 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 4039688**

54 Título: **Pirrolopirimidina y pirazolopirimidina sustituidas como degradadores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)**

30 Prioridad:

03.02.2021 US 202163145126 P

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

03.04.2025

73 Titular/es:

ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC. (100.00%)
8 Clarke Drive Suite 4
Cranbury, NJ 08512, US

72 Inventor/es:

QIAN, YIMIN;
HE, WEI;
LUO, ROBERT;
SU, JIE;
ZHANG, HUI;
LIU, KE y
FAN, JIE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 010 513 T3

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

Pirrolopirimidina y pirazolopirimidina sustituidas como degradadores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

Campo de la divulgación

5 La presente invención se refiere a compuestos que modulan la tirosina quinasa de Bruton (BTK). En particular, la presente invención se refiere a compuestos que tienen un efecto degradante sobre BTK, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y usos para las mismas.

Antecedentes de la divulgación

10 La señalización a través del receptor de células B (BCR) puede conducir a una variedad de resultados biológicos que dependen, en parte, de la etapa de desarrollo de la célula B. La señalización defectuosa a través del BCR puede causar una disregulación de la función de las células B y/o la formación de autoanticuerpos que pueden conducir a enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los tratamientos terapéuticos, como Rituxán, que agotan las células B, son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide.

15 La BTK es una proteína quinasa no receptora de la familia Tec, expresada en la mayoría de las células hematopoyéticas, como las células B, los mastocitos y los macrófagos, pero no en las células T, las células asesinas naturales y las células plasmáticas. Véase, Smith, CI et al. J. Immunology, 152 (2), 557-65 (1994)). La BTK es una parte crucial de la vía de señalización de BCR y FcR, y la inhibición dirigida de BTK es un enfoque novedoso para tratar muchas enfermedades humanas diferentes, tal como neoplasias malignas de células B, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Véase, p. ej., Uckun, Fatih M. et al., Anti-Cancer Agents in Med Chem. 7(6): 624-632 (2007); Shinohara et al., Cell 132(5): 794-806 (2008)); Pan, Z., Drug News & Perspectives, 21(7): 357-362 (2008); Gilfillan et al., Inmuno. Rev. 228(1): 149-169 (2009); Davis RE et al., Nature, 463: 88-92 (2010). La BTK desempeña un papel en el desarrollo y la activación de las células B y está implicada en múltiples vías de señalización en una amplia gama de enfermedades inmunomediadas. La actividad de BTK se ha visto implicada en la patogenia de varios trastornos y afecciones, tal como cánceres hematológicos relacionados con células B (p. ej., linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica de células B) y enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, pénfigo, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y asma).

20 Jaime-Figuerora et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019, 30. páginas 1-13 divulga el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de degradadores de BTK. El documento WO2020/252397 A1 divulga quimeras dirigidas a la proteólisis de moléculas pequeñas (PROTACs) y compuestos similares para su uso como degradadores de BTK. El documento WO2018/039310 A1 divulga compuestos de amino-pirrolopirimidinona para su uso en el tratamiento de afecciones en las que BTK desempeña un papel. El documento WO2017/046604 A1 divulga derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de BTK para el tratamiento del cáncer. El documento EP3138842 A1 divulga compuestos polifluorados que actúan como inhibidores de BTK. El documento WO2018/009017 A1 divulga derivados de 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidinilazabicio para su uso como inhibidores de BTK.

Resumen de la divulgación

La presente divulgación está dirigida a compuestos como se define en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 También se divulga en este documento un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una afección que está modulada por la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un sujeto que lo necesita, en donde la afección modulada por BTK puede elegirse entre cáncer, enfermedad inmunológica, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

50 En al menos una realización, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente divulgación a un sujeto que padece una afección modulada por BTK. La afección modulada por BTK se elige entre cáncer, enfermedad inmunológica, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. La afección se elige entre neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus, síndrome de Sjögren y trastornos asociados con el trasplante renal.

55 Breve descripción de las Figuras

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la divulgación, se entenderán mejor cuando se lean junto con los dibujos adjuntos. Con el propósito de ilustrar la presente divulgación, los dibujos adjuntos ilustran algunas, pero no todas, las realizaciones alternativas. Debe entenderse, sin embargo, que la divulgación no se limita a los arreglos e instrumentos precisos mostrados. Estas figuras, que se incorporan y forman parte de la especificación, ayudan a explicar los principios de las divulgaciones.

La Figura 1 ilustra la actividad degradativa de BTK de los compuestos 49 y 51 y los compuestos de referencia 13, 25, 34, 42, 48 y 78 en una línea de células RAMOS 6 horas después de la administración.

La Figura 2 ilustra la actividad degradativa de BTK de los compuestos 53, 54, 93 y 96 en una línea de células RAMOS 6 horas después de la administración.

Descripción detallada de la divulgación

Definiciones

Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CN está unido a través del átomo de carbono.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₈" pretende abarcar alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

El término "acilo" como se utiliza en este documento se refiere a grupos RC(O)- tales como, pero no limitados a, (alquilo)-C(O)-, (alqueno)-C(O)-, (alquino)-C(O)-, (arilo)-C(O)-, (cicloalquilo)-C(O)-, (heteroarilo)-C(O)- y (heterociclilo)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura molecular original a través de la función carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo C₁₋₁₀ que se refiere al número total de átomos de la cadena o del anillo de, por ejemplo, la porción alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo o heteroarilo, más el carbono carbonílico del acilo. Por ejemplo, un acilo C₄ tiene otros tres átomos en el anillo o cadena más carbonilo.

El término "alqueno" como se utiliza en este documento se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en este documento alqueno (C₂-C₈). Los grupos alqueno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, buteno, penteno, hexeno, butadieno, pentadieno, hexadieno, 2-etilhexeno, 2-propil-2-butenilo y 4-(2-metil-3-butenilo)-penteno.

El término "alquilo" como se utiliza en este documento se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-8 átomos de carbono, denominado en este documento alquilo C₁-s. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. En algunas realizaciones, "alquilo" es un hidrocarburo de cadena lineal. En algunas realizaciones, "alquilo" es un hidrocarburo ramificado.

El término "alcoxi" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1-12 átomos de carbono que contienen un "O" terminal en la cadena, por ejemplo, -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi o pentoxi.

El término "alqueno" tal como se utiliza en este documento se refiere a un radical alquilo divalente. Ejemplos representativos de alqueno C₁₋₁₀ incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, sec-butileno, isobutileno, tert-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno y n-decileno.

El término "alquino" como se utiliza en este documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en este documento alquino (C₂-C₈). Los grupos alquino ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etilino, propilino, butilino, pentilino, hexilino, metilpropilino, 4-metil-1-butilino, 4-propil-2-pentilino y 4-butil-2-hexilino.

El término "arilo" como se utiliza en este documento se refiere a un sistema de anillo aromático mono, bi o multibocíclico con 5 a 14 átomos en el anillo. El grupo arilo puede fusionarse opcionalmente a uno o más anillos seleccionados entre arilos, cicloalquilos, heteroarilos y heterociclilos. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden sustituirse con grupos seleccionados entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tolilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y naftilo, así como fracciones carbocíclicas fusionadas con benzo tales como 5,6,7,8-

tetrahidronaftilo. Los grupos arilo ejemplares también incluyen, pero no se limitan a, un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en este documento "arilo C₆".

El término "ciano" tal como se utiliza en este documento se refiere a -CN.

- 5 El término "cicloalquilo" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico o bicíclico puenteado, saturado o insaturado, de 3-16 carbonos, o de 3-8 carbonos, denominado en este documento "cicloalquilo (C₃-C₈)", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo se pueden fusionar a otros grupos cicloalquilo (saturado o parcialmente insaturado), arilo o heterociclilo, para formar un biciclo, tetraciclo, etc. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas puenteadas y fusionadas con espiro que pueden contener o no heteroátomos.

- 15 Los términos "halo" o "halógeno" como se utilizan en este documento se refieren a -F, -Cl, -Br y/o -I.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

- El término "heteroarilo" como se utiliza en este documento se refiere a un sistema de anillo aromático mono, bi o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo 1-3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, incluidos alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos también pueden fusionarse a anillos no aromáticos. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, denominados en este documento "heteroarilo (C₂-C₅)". Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares también incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático bicíclico, en donde el anillo comprende 5-14 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, denominados en este documento "heteroarilo (C₅-C₁₄)". Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, indazolilo, indolilo, azaindolilo, indolinilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, imidazolilo, cinolinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolipiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, indolinonilo, isoindolinonilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

- 35 Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se utilizan en este documento se refieren a un anillo saturado o insaturado de 3 a 18 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, incluidos alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a uno o dos anillos seleccionados independientemente entre arilos, cicloalquilos y heterociclos. Los heterociclos ejemplares incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y triazolilo.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" tal como se utilizan en este documento se refieren a -OH.

- "Espirocicloalquilo" o "espirociclilo" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. Los anillos pueden ser diferentes en tamaño y naturaleza, o idénticos en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos de un espirociclo pueden fusionarse a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Un espirocicloalquilo (C₃₋₁₂) es un espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono.

"Espiromerocicloalquilo" o "espiromerocicililo" significa un espirociclo en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo y uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo en al menos uno de los anillos). Uno o ambos anillos de un espiromerociclo pueden fusionarse a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático.

"Isómeros" significa compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio.

"Estereoisómero" o "isómero óptico" significa un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos compuestos bifenilos, alenos y espiro) y puede rotar la luz polarizada en un plano. Pueden existir centros asimétricos y otras estructuras químicas en los compuestos de la divulgación que pueden dar lugar a estereoisomería. Los compuestos de la divulgación y sus sales pueden incluir átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Normalmente, dichos compuestos se prepararán como una mezcla racémica. Sin embargo, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Como se analiza con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación o resolución, como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quirales o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se elaboran mediante los métodos descritos a continuación y se resuelven mediante técnicas bien conocidas en la materia.

Es bien conocido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Así, por ejemplo, los enantiómeros a menudo exhiben una actividad biológica sorprendentemente diferente, incluidas diferencias en las propiedades farmacocinéticas, incluido el metabolismo, la unión a proteínas y similares, y las propiedades farmacológicas, incluido el tipo de actividad mostrada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. Por lo tanto, un experto en la materia apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede exhibir efectos beneficiosos cuando se enriquece en relación con el otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, un experto en la materia sabría cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la divulgación a partir de esta divulgación y del conocimiento de la técnica anterior.

Por lo tanto, aunque se puede utilizar la forma racémica del fármaco, a menudo es menos eficaz que administrar una cantidad igual de fármaco enantioméricamente puro; de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría simplemente como un diluyente simple. Por ejemplo, aunque anteriormente el ibuprofeno se había administrado como racemato, se ha demostrado que sólo el isómero S del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, sin embargo, aunque el isómero R es inactivo, se convierte *in vivo* en el isómero S, por lo que la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero S puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener una actividad biológica distinta. Por ejemplo, la S-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la R-penicilamina es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas sobre los racematos, ya que se ha informado que los isómeros individuales purificados tienen tasas de penetración transdérmica más rápidas en comparación con la mezcla racémica. Véase las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,114,946 y 4,818,541.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante: (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar; (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo; o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisómeras también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétricos bien conocidos.

Por lo tanto, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico o tiene una disposición preferida en el cuerpo que el otro enantiómero, sería terapéuticamente más beneficioso administrar ese enantiómero preferentemente. De esta manera, el paciente en tratamiento estaría expuesto a una dosis total menor del fármaco y a una dosis menor de un enantiómero posiblemente tóxico o inhibidor del otro enantiómero.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este documento se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que sean compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden

5

contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

El término "composición farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en este documento formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos utilizados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, sales de sulfato, citrato, malato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidrox-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen una fracción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

15

20

25

Tal como se utiliza en este documento, la nomenclatura para compuestos, incluidos compuestos orgánicos, se puede dar utilizando nombres comunes o recomendaciones de nomenclatura de la IUPAC, la IUBMB o la CAS. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante la reducción sistémica de la estructura del compuesto utilizando convenciones de nomenclatura o mediante un software disponible comercialmente, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE.UU.). Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw® Profesional, versión 17 de PerkinElmer.

30

Tal como se utiliza en este documento, "cáncer" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones que implican un crecimiento celular anormal con el potencial de invadir o propagarse a otras partes del cuerpo. Los cánceres ejemplares incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata y cáncer de esófago.

35

Tal como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

40

Tal como se utiliza en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, retardar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, a través de la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, a través de la estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición, el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

45

50

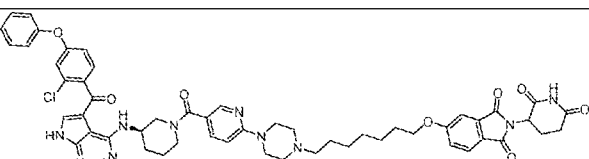
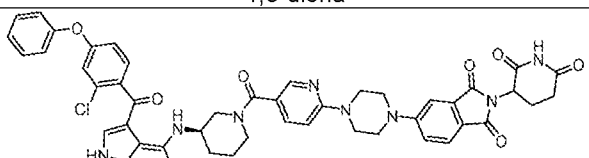
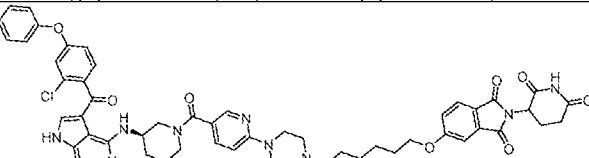
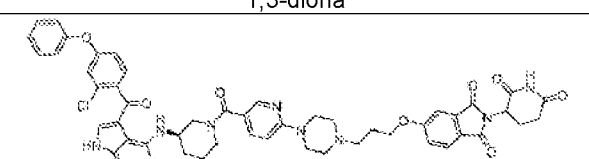
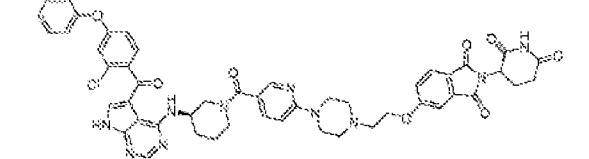
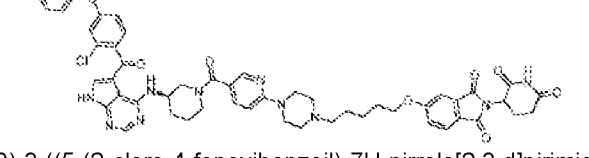
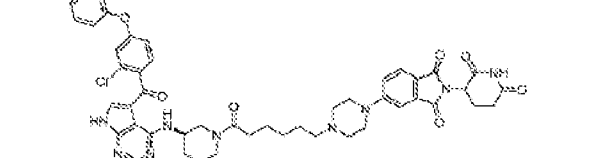
Tal como se utiliza en este documento, un sujeto "necesita un" tratamiento si dicho tratamiento le beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida.

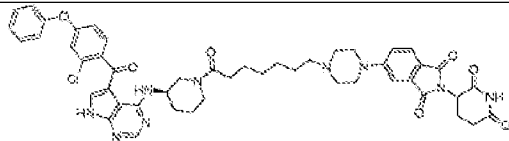
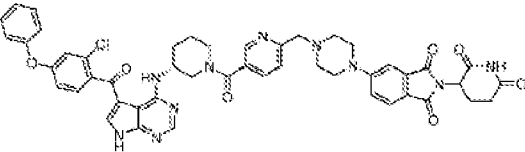
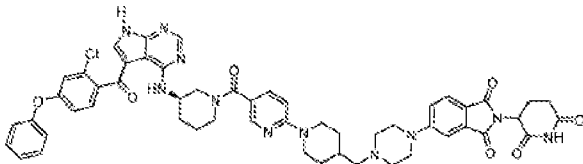
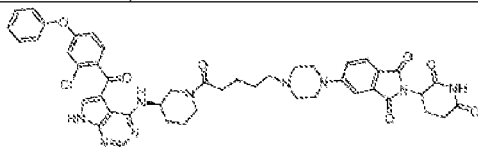
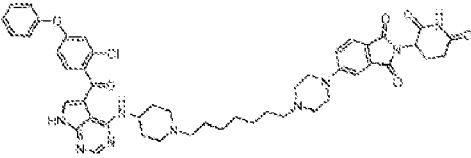
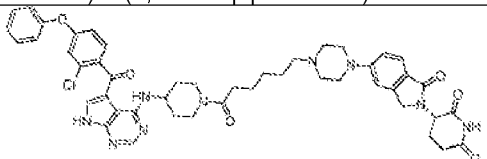
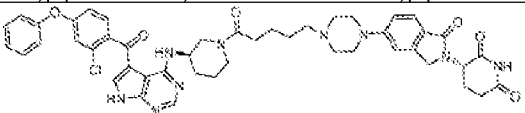
55

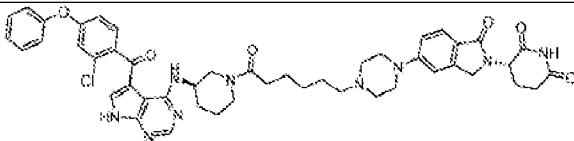
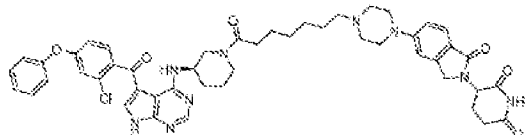
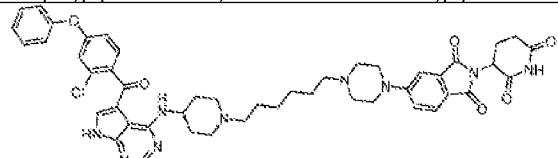
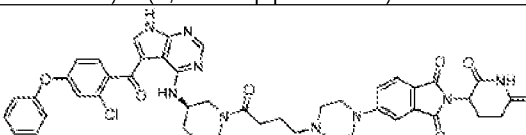
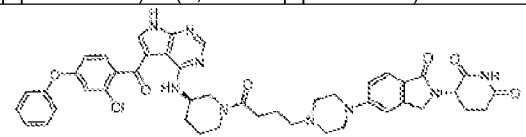
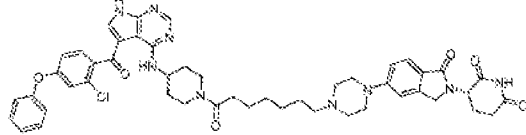
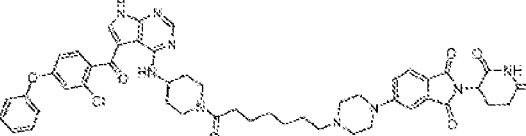
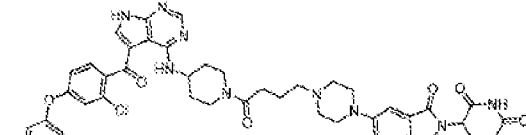
Compuestos

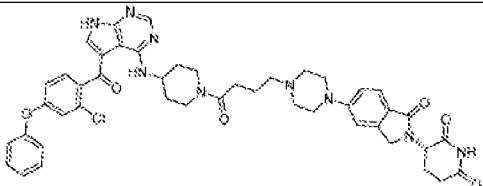
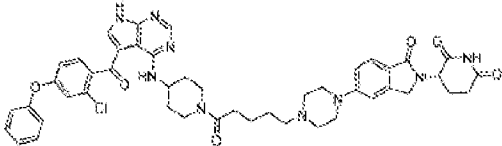
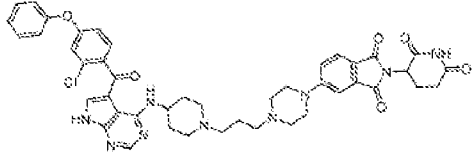
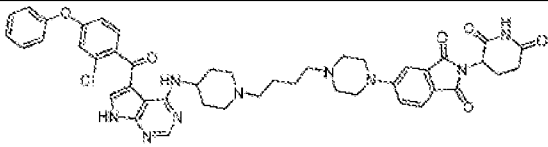
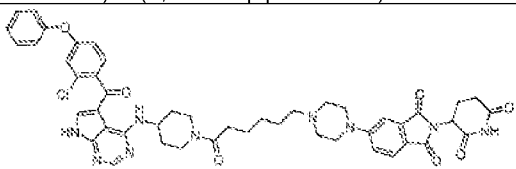
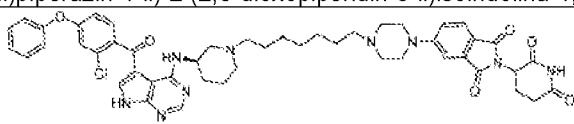
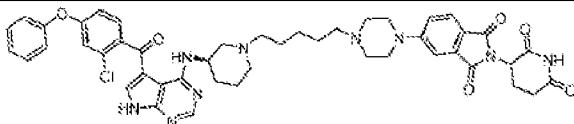
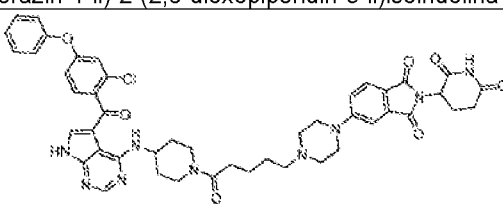
Se proporciona en este documento un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre los compuestos 49 a 70 y 81 a 104 enumerados en la Tabla 1.

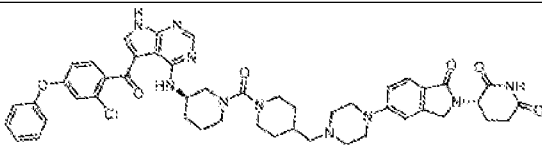
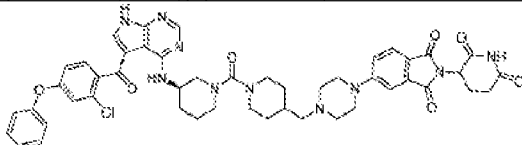
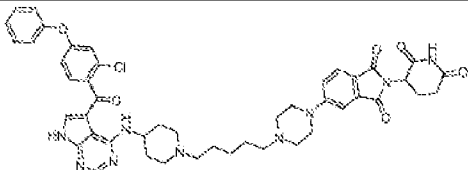
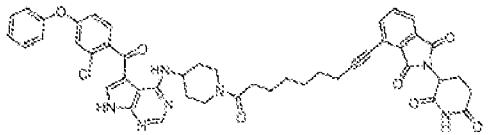
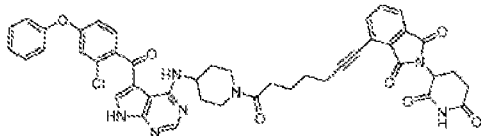
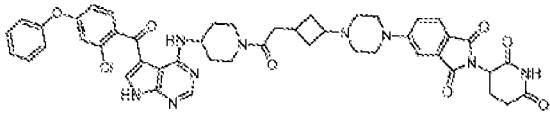
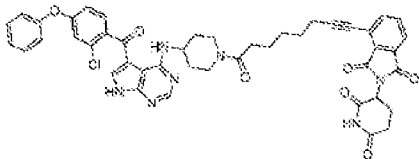
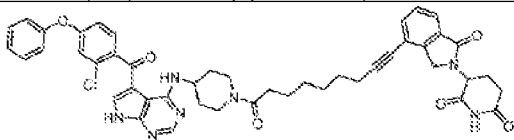
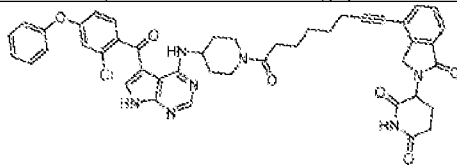
Tabla 1. Compuestos ejemplares y compuestos de referencia de la presente divulgación

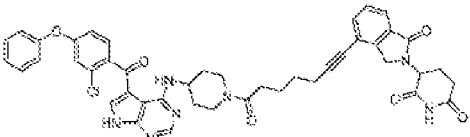
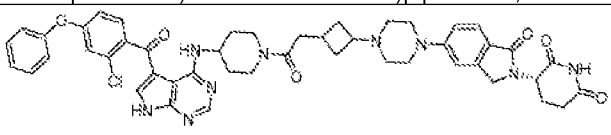
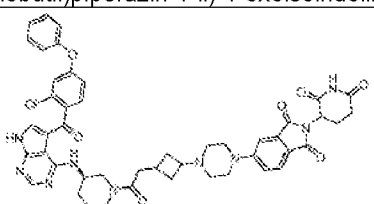
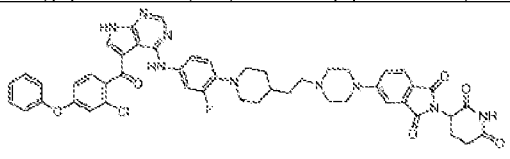
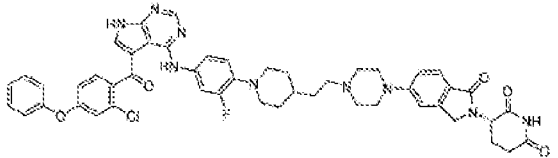
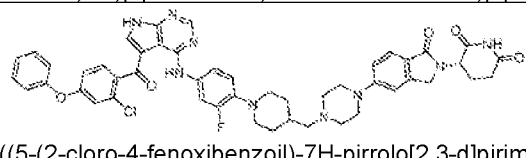
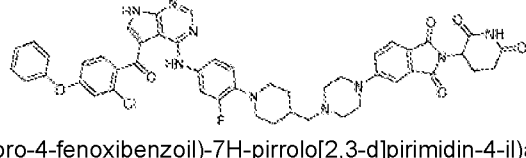
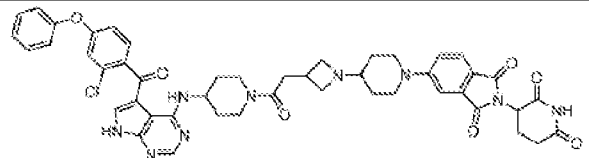
Compuesto No.	Estructura Química y Nomenclatura IUPAC
1	 5-((7-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)heptil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
2	 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
3	 5-((6-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)hexil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
4	 5-(3-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
5	 5-(2-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
6	 5-((5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
7	 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

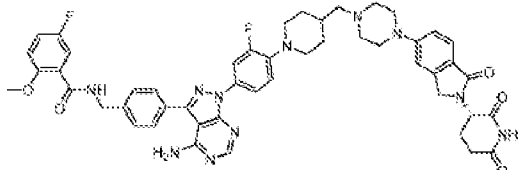
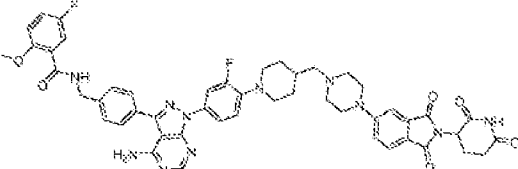
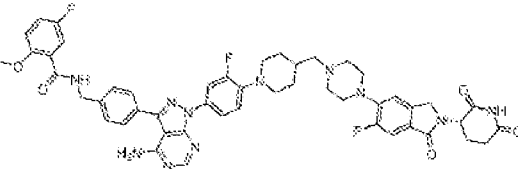
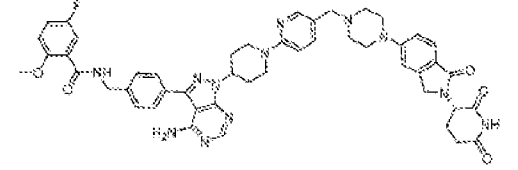
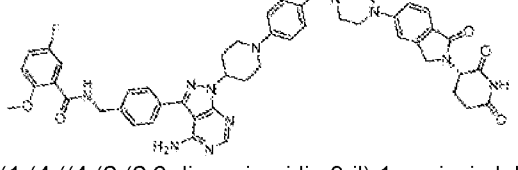
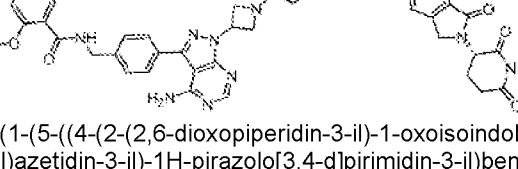
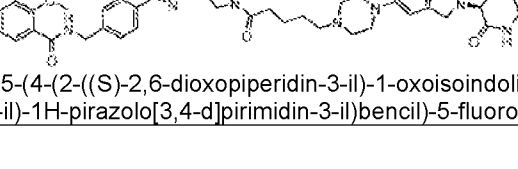
8	 5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
9	 5-(4-((5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
10	 5-(4-((1-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
11	 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
12	 5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
13	 (S)-3-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
14	 (S)-3-(5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15	 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

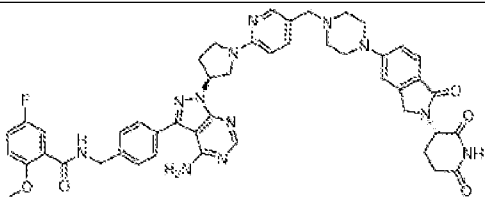
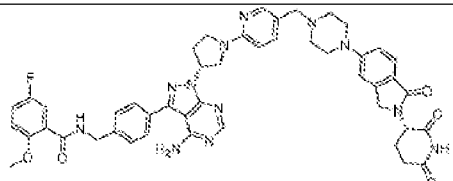
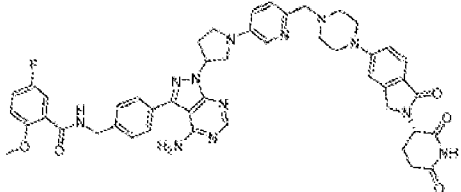
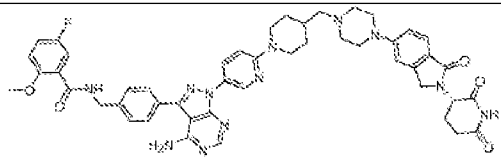
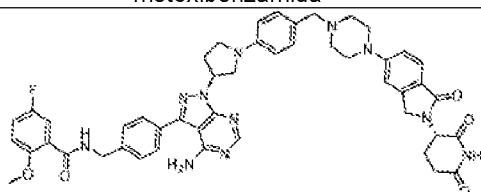
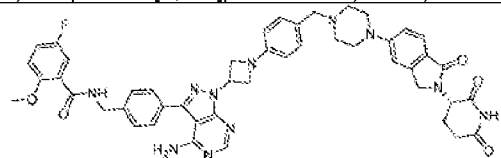
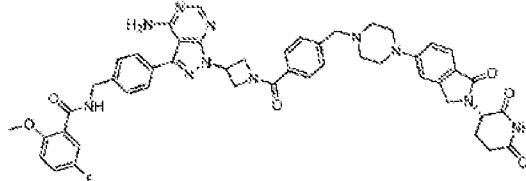
16	 (S)-3-(5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
17	 3-(5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
18	 5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-hexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
19	 5-(4-(4-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutyl)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
20	 (S)-3-(5-(4-(4-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutyl)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
21	 (S)-3-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
22	 5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
23	 5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutyl)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

24	 (S)-3-(5-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
25	 (S)-3-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
26	 5-(4-(3-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
27	 5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)butil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
28	 5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
29	 5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
30	 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
31	 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

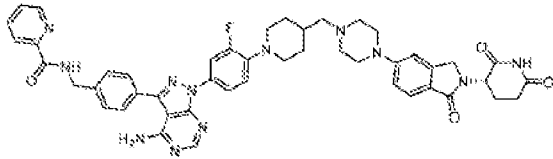
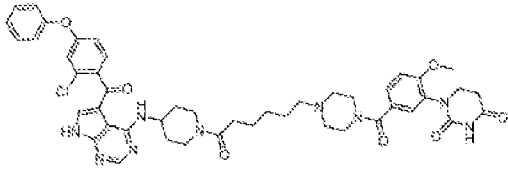
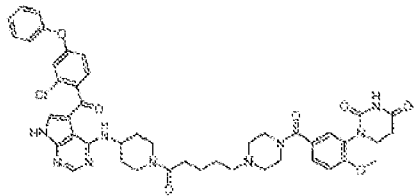
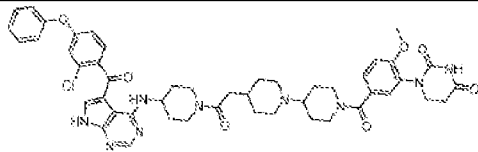
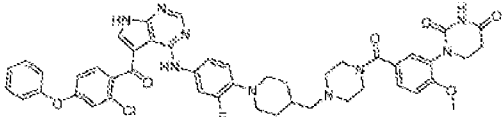
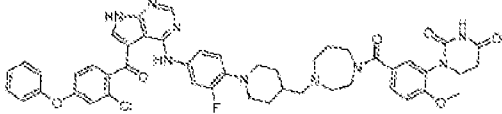
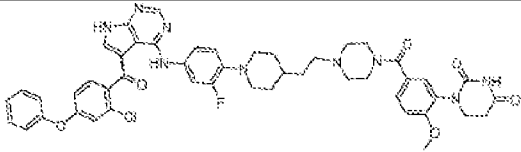
32	 (S)-3-(5-(4-((1-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
33	 5-(4-((1-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
34	 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
35	 4-(9-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
36	 4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxohept-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
37	 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
38	 4-(8-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-8-oxooct-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
39	 3-(4-(9-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
40	 4-(9-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

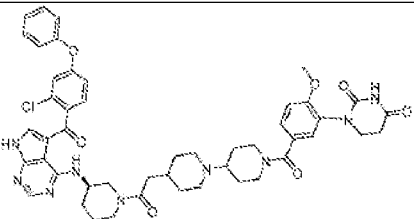
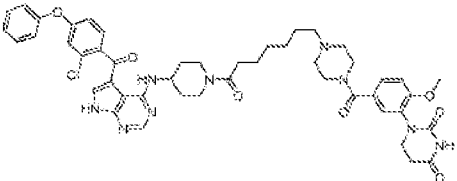
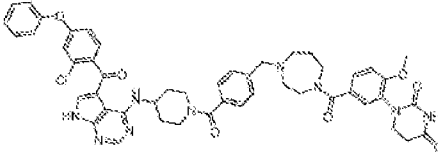
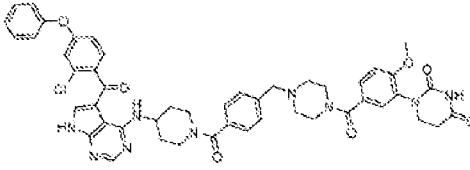
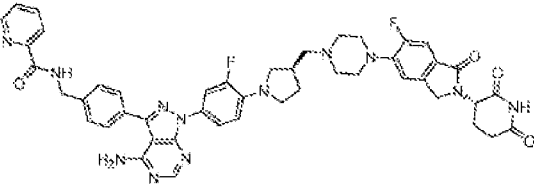
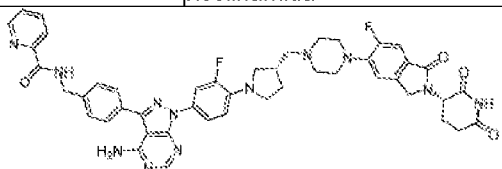
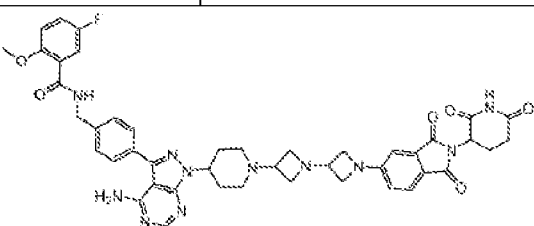
	3-(4-(8-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-8-oxooct-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
41	 3-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxohept-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
42	 (S)-3-(5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
43	 5-(4-(3-(2-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
44	 5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
45	 (S)-3-(5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
46	 (S)-3-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
47	 5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona
48	 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)azetidin-1-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

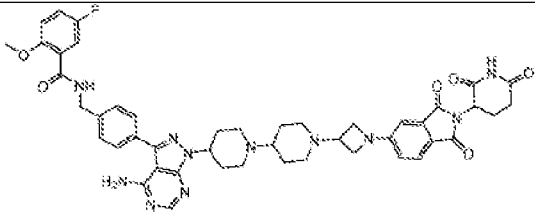
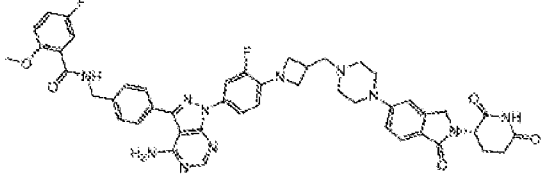
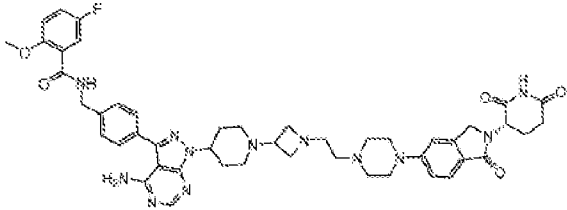
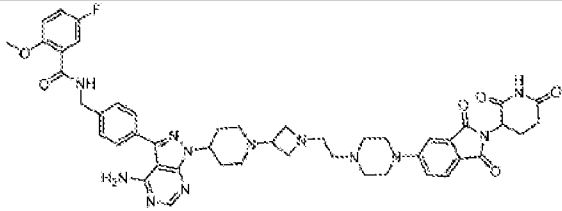
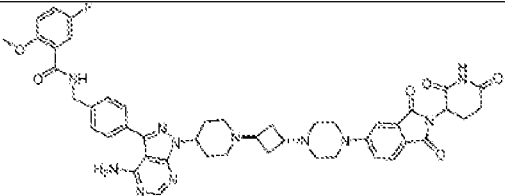
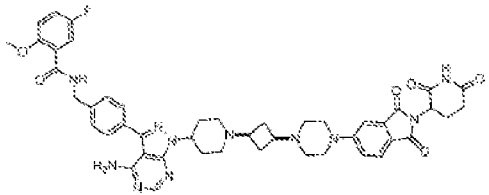
49	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piperidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
50	 N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piperidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
51	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piperidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
52	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-2-yl)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
53	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)fenil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
54	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-2-yl)azetidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
55	 N-(4-(4-amino-1-(1-(5-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)pentanoil)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

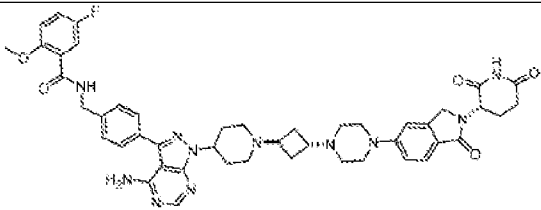
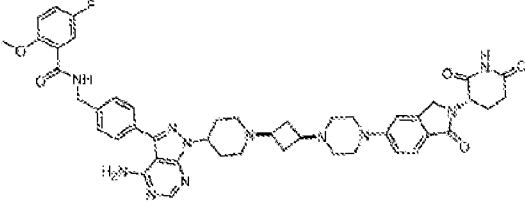
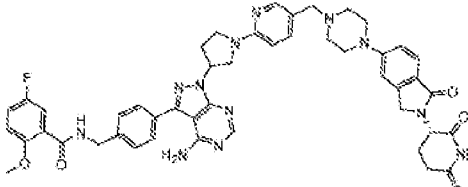
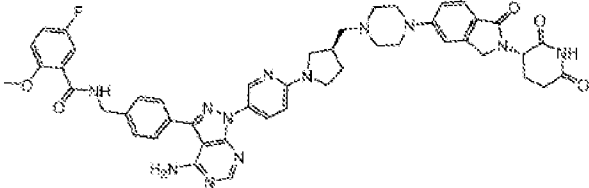
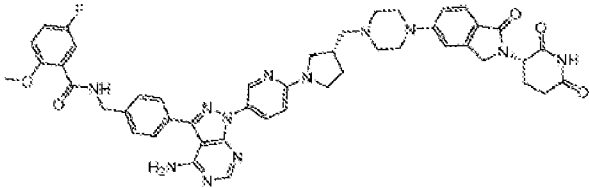
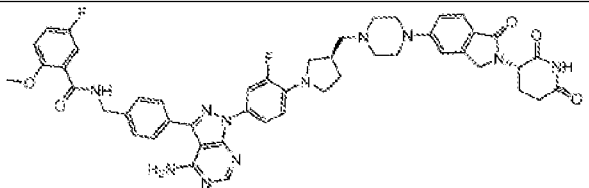
56	 N-(4-(4-amino-1-((S)-1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-2-yl)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
57	 N-(4-(4-amino-1-((R)-1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-2-yl)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
58	 N-(4-(4-amino-1-(1-(6-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-3-yl)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
59	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piperidin-1-yl)piridin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
60	 N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)fenil)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
61	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)fenil)azetidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
62	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)benzoi)azetidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

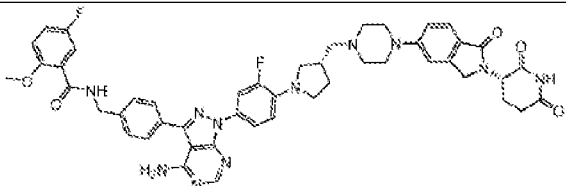
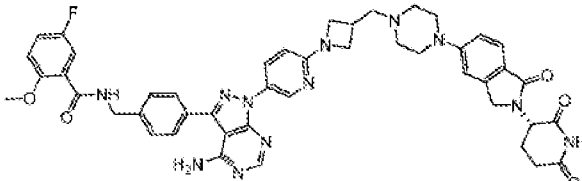
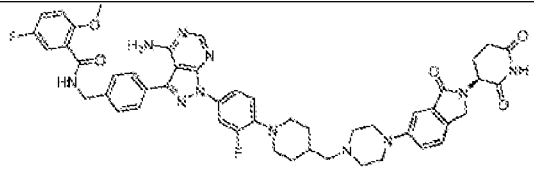
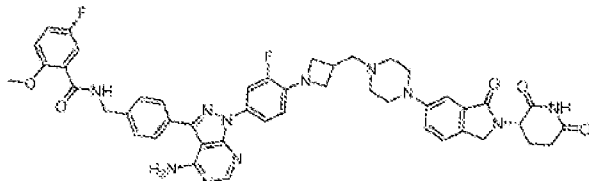
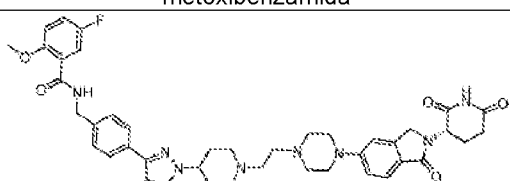
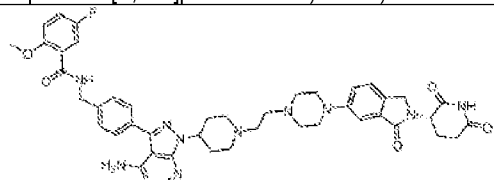
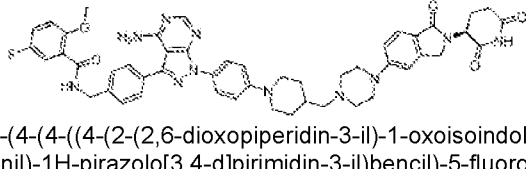
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

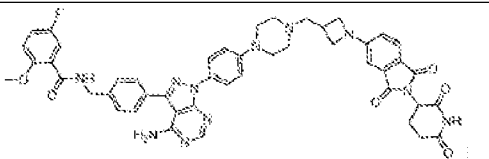
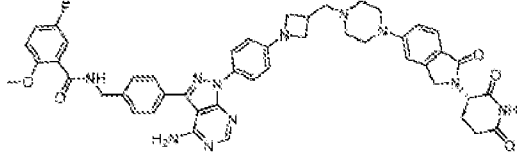
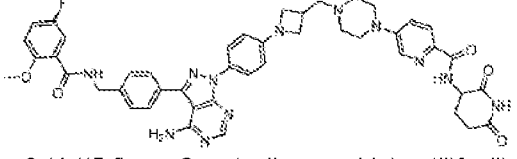
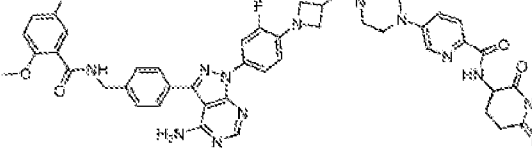
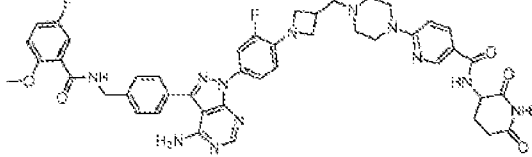
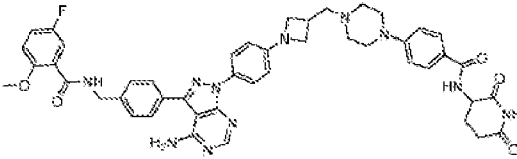
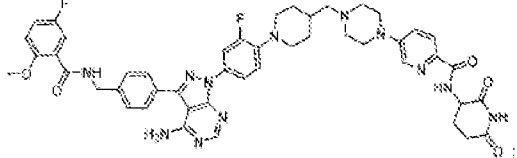
	N-(4-(4-amino-1-(4-((1R,5S,6R)-6-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
70	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida
71	 1-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
72	 1-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
73	 1-(5-(4-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
74	 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
75	 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
76	 1-(5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol-2-yl)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

77	 (R)-1-(5-(4-(2-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
78	 1-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
79	 1-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
80	 1-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)bencil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
81	 N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida
82	 N-(4-(4-amino-1-(4-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida
83	 N-(4-(4-amino-1-(1-(1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-[1,3'-biazetidin]-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

84	 N-(4-(4-amino-1-(1'-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)azetidin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
85	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)azetidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
86	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)etil)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
87	 N-(4-(4-amino-1-(1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)etil)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
88	 <i>Trans</i>-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)ciclobutil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
89	 <i>Cis</i>-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)ciclobutil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

90	 <i>Trans</i>-N-(4-(4-amino-1-(1-((1S,3r)-3-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)ciclobutil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
91	 <i>Cis</i>-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)ciclobutil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
92	 N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)piridin-2-yl)pirrolidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
93	 N-(4-(4-amino-1-(6-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)pirrolidin-1-yl)piridin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
94	 N-(4-(4-amino-1-(6-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)pirrolidin-1-yl)piridin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
95	 N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)pirrolidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

96	 N-(4-(4-amino-1-(4-((S)-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)pirrolidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
97	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)azetidin-1-yl)piridin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
98	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
99	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)azetidin-1-yl)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
100	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)etil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
101	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)etil)piperidin-4-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
102	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

103	 N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)azetidin-3-yl)metil)piperazin-1-yl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxi benzamida
104	 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)metil)azetidin-1-yl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
105	 5-(4-((1-(4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)fenil)azetidin-3-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamida
106	 5-(4-((1-(4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)-2-fluorofenil)azetidin-3-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamida
107	 6-(4-((1-(4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)-2-fluorofenil)azetidin-3-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)nicotinamida
108	 N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)carbamoil)fenil)piperazin-1-yl)metil)azetidin-1-yl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida
109	 5-(4-((1-(4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)-2-fluorofenil)piperidin-4-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)picolinamida

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral,

rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma de administración más adecuada en cada caso dependerá del grado y la gravedad de la enfermedad a tratar y de la naturaleza del compuesto concreto que se utilice.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, sobres, pastillas o tabletas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente divulgación en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como se indica, dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado de farmacia que incluya la etapa de poner en asociación al menos un compuesto de la presente divulgación como el compuesto activo y un vehículo o excipiente (que puede constituir uno o más ingredientes accesorios). El vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede estar formulado con al menos un compuesto descrito en este documento como el compuesto activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, que puede contener de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 95 % en peso de al menos un compuesto activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas, incluidos otros compuestos. Las formulaciones de la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

Para composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones farmacológicamente administrables líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando al menos un compuesto activo de la presente divulgación como se describe en este documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión. En general, se pueden preparar formulaciones adecuadas mezclando de manera uniforme e íntima al menos un compuesto activo de la presente divulgación con un vehículo líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, se puede preparar una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos de al menos un compuesto de la presente divulgación, que se puede combinar opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, al menos un compuesto de la presente divulgación en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que se puede mezclar opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) tensioactivo/dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar mediante moldeo, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de al menos un compuesto de la presente divulgación se humedece con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden al menos un compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son aproximadamente isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede efectuarse mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclando al menos un compuesto descrito en este documento con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la presente divulgación pueden contener de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 % p/p del compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden prepararse mezclando al menos un compuesto como se describe en este documento con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica sobre la piel pueden tomar la forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, atomizador, aerosol o aceite. Los portadores y excipientes que pueden utilizarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo (es decir, al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) generalmente está presente en una concentración de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 15 % p/p de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 %.

La cantidad de compuesto activo administrada puede depender del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la forma de administración y del criterio del médico prescriptor. Por ejemplo, un programa de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado a una dosis percibida de

aproximadamente 1 µg a aproximadamente 1000 mg. En otra realización, se puede emplear la administración intermitente, como por ejemplo de forma mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración simultánea de los ingredientes activos, produciendo en teoría un efecto sinérgico. De acuerdo con los regímenes de dosificación estándar, los médicos determinarán fácilmente las dosis óptimas y podrán modificar fácilmente la administración para lograr dichas dosis.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición divulgada en este documento se puede medir por la eficacia terapéutica del compuesto. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto utilizado. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado es suficiente para establecer una concentración plasmática máxima. Las dosis preliminares se determinan, por ejemplo, a partir de ensayos con animales, y el escalado de dosis para administración humana se realiza de acuerdo con prácticas aceptadas en la técnica.

La toxicidad y la eficacia terapéutica se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD₅₀/ED₅₀. Son preferibles las composiciones que presentan grandes índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular o de estudios con animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosis para uso en humanos. Las dosis terapéuticamente efectivas logradas en un modelo animal se pueden convertir para su uso en otro animal, incluidos los humanos, utilizando factores de conversión conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4): 219-244 (1966) y la siguiente Tabla de Factores de dosificación de área de superficie equivalente).

Tabla 2. Factores de dosificación de área de superficie equivalente.

Para: De:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3.5 Kg)	Perro (8 Kg)	Humano (60 Kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Humano	12	7	3	2	1

La dosis de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar de acuerdo con la edad, la condición y el género del sujeto, así como también de acuerdo con la gravedad de la condición médica del sujeto. La dosis puede ser determinada por un médico y ajustada, según sea necesario, para adaptarse a los efectos observados del tratamiento.

Usos

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección que está modulada por BTK en un sujeto que lo necesita. La condición modulada por BTK se elige entre cáncer, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria como artritis, enfermedad renal o cáncer, tal como leucemia y linfoma, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple y linfoma linfocítico pequeño (SLL) y linfoma no Hodgkin de células B.

La enfermedad puede ser una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la enfermedad es artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es el lupus.

En una realización, el sujeto necesitado padece una afección o enfermedad heteroinmune, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita padece una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis.

En algunas realizaciones, el sujeto necesitado padece cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmascítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, la afección se elige entre neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma no Hodgkin de células B, linfoma de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus, síndrome de Sjögren y trastornos asociados con el trasplante renal. En algunas realizaciones, la afección es linfoma de células del manto. En algunas realizaciones, la afección es leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño. En algunas realizaciones, la afección es macroglobulinemia de Waldenström. En algunas realizaciones, la afección es linfoma de zona marginal.

En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita padece una afección o enfermedad heteroinmune, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). En algunas realizaciones, la GVHD es GVHD aguda. En algunas realizaciones, la GVHD es GVHD crónica.

En algunas realizaciones, un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica.

La concentración y vía de administración al paciente variará dependiendo de la afección a tratar.

En una realización, un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otro agente terapéutico. En una realización, estos agentes terapéuticos comprenden agentes quimioterapéuticos, esteroides, agentes inmunoterapéuticos, terapias dirigidas, conjugados de anticuerpos y fármacos, inhibidores de la vía del receptor de células B, anticuerpos, inhibidores de la señalización del receptor de células B, inhibidores de PI3K, inhibidores de IAP, inhibidores de mTOR, radioinmunoterapéuticos, agentes que dañan el ADN, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de hedgehog, inhibidores de Hsp90, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de Jak1/2, inhibidores de la proteasa, inhibidores de BCL2, inhibidores de PKC e inhibidores de PARP. En algunas realizaciones, estos agentes terapéuticos son clorambucilo, ifosfamida, doxorubicina, mesalazina, talidomida, lenalidomida, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametasona, prednisona, CAL-101 (Idelalisib), ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatina, endostatina, bendamustina, ciclofosfamida, vincristina, Venetoclax y lenalidomida.

Un experto en la materia reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* que utilizan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados permiten predecir la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno determinado.

Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluidos los primeros ensayos en humanos, de determinación de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las artes clínicas y médicas.

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican aún más los compuestos tal como se divulgan en este documento y los métodos para preparar dichos compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente divulgación no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

Las entidades químicas descritas en este documento pueden sintetizarse de acuerdo con uno o más esquemas ilustrativos de este documento y/o técnicas bien conocidas en el arte. A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 200 °C. Además, a menos que se especifique lo contrario, los tiempos y condiciones de reacción están destinados a ser aproximados, por ejemplo, tienen lugar a aproximadamente presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 200 °C durante un período que puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan correr durante la noche en algunas realizaciones pueden promediar un período de aproximadamente 16 horas.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y los intermedios descritos en este documento se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal

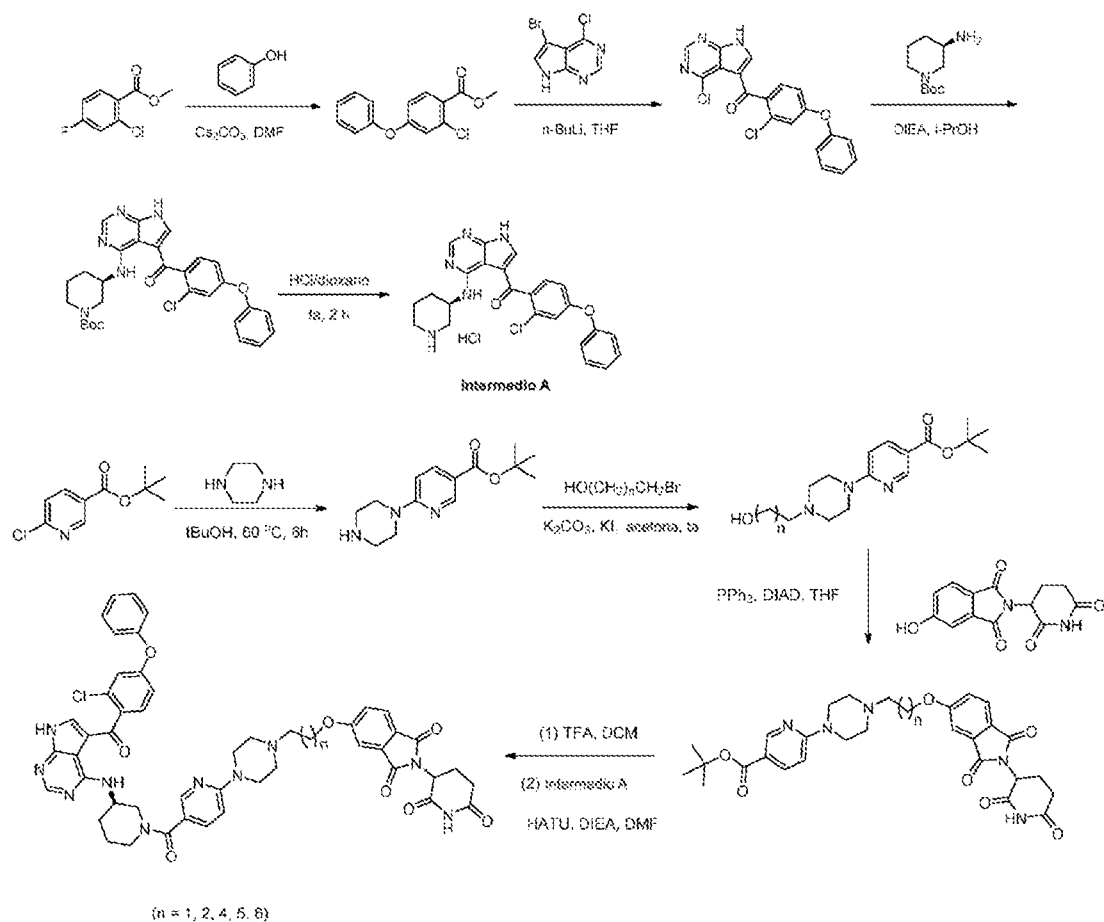
- como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Véase, por ejemplo, Carey et al., *Advanced Organic Chemistry*, 3.^a edición, 1990 Nueva York: Plenum Press; Mundy et al., *Name Reaction and Reagents in Organic Synthesis*, 2.^a edición, 2005 Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons. Se dan ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados con referencia a los ejemplos que aparecen a continuación. Sin embargo, también se pueden utilizar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.
- En todos los métodos, 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 los métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Greene y P.G.M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, John Wiley & Sons). Estos grupos pueden eliminarse en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia.
- Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) de los compuestos ejemplares no limitantes, si están presentes, se pueden resolver mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la formación de sales o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, un enantiómero específico puede sintetizarse mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.
- Los compuestos descritos en este documento pueden ponerse en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes. Además, los compuestos descritos en este documento pueden ponerse en contacto opcionalmente con una base farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de base correspondientes.
- En algunas realizaciones, los compuestos divulgados generalmente pueden sintetizarse mediante una combinación apropiada de métodos de síntesis generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar estas entidades químicas son fácilmente evidentes y accesibles para aquellos expertos en la técnica pertinente, con base en la presente divulgación. Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Millipore Sigma o pueden ser preparados fácilmente por expertos en la materia utilizando una metodología de síntesis comúnmente empleada.
- La siguiente discusión se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para su uso en la elaboración de los compuestos descritos y no pretende limitar el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que se pueden utilizar para preparar los compuestos proporcionados en este documento. El técnico experto comprenderá que las valencias atómicas estándar se aplican a todos los compuestos divulgados en este documento en género o compuesto nombrado a menos que se especifique lo contrario.
- Las siguientes abreviaturas tienen las definiciones que se establecen a continuación:
1. ACN: Acetonitrilo
 2. DCM: Diclorometano
 3. DIEA: Diisopropiletilamina
 4. DMF: Dimetilformamida
 5. EA: Acetato de etilo
 6. EDCI: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 7. FA: Ácido fórmico
 8. HATU: Hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
 9. HPLC: Cromatografía líquida de alta presión
 10. LC/MS: Cromatografía líquida/espectroscopia de masas
 11. NMM: N-Metilmorfolina
 12. RMN: Resonancia magnética nuclear
 13. PE: Éter de petróleo
 14. TEA: Trietilamina
 15. TFA: Ácido trifluoroacético

16. THF: Tetrahidrofurano
 17. TLC: Cromatografía de capa fina
 18. TsCl: Cloruro de p-toluenosulfonilo

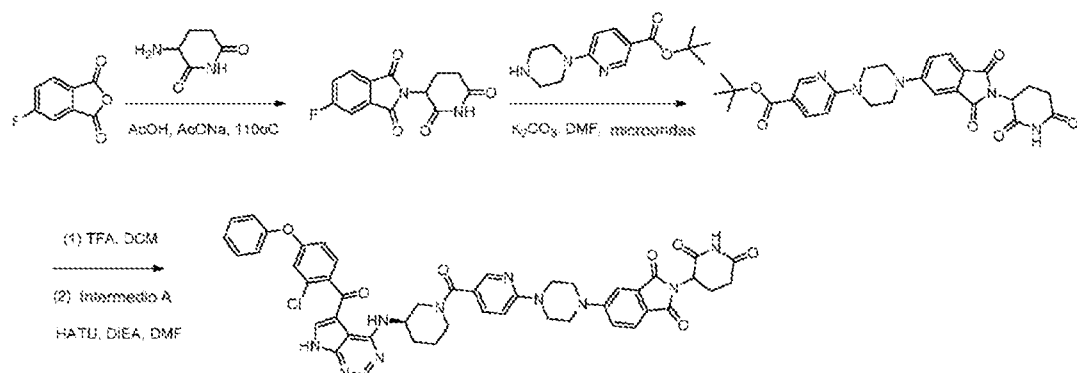
Esquemas generales de síntesis

Los compuestos reivindicados y los compuestos de referencia se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. Los siguientes esquemas representan los métodos generales utilizados en la preparación de estos compuestos. Sin embargo, la síntesis de estos compuestos no se limita a estos métodos representativos, ya que también pueden prepararse a través de varios otros métodos por aquellos expertos en el arte de la química de síntesis.

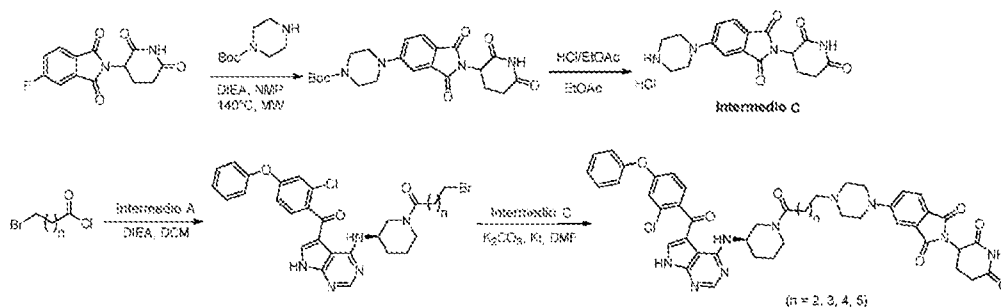
Esquema 1: Método para la preparación de los compuestos de referencia 1, 3, 4, 5 y 6



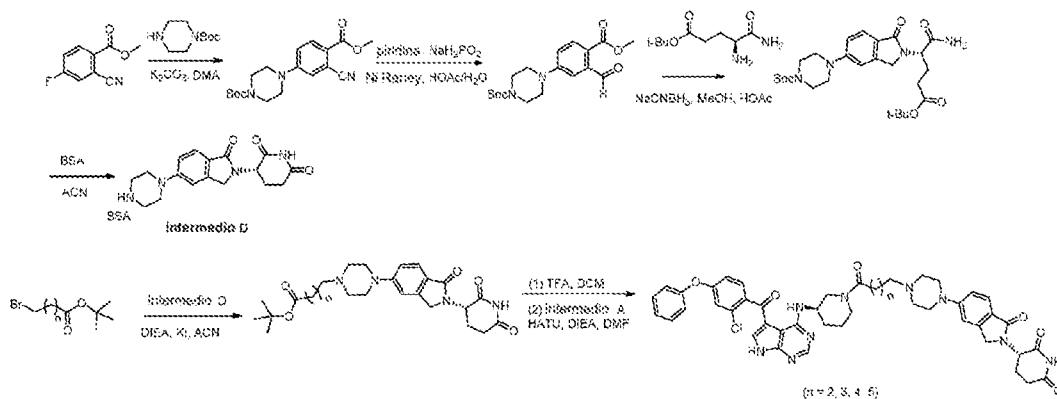
Esquema 2: Método para la preparación del compuesto de referencia 2



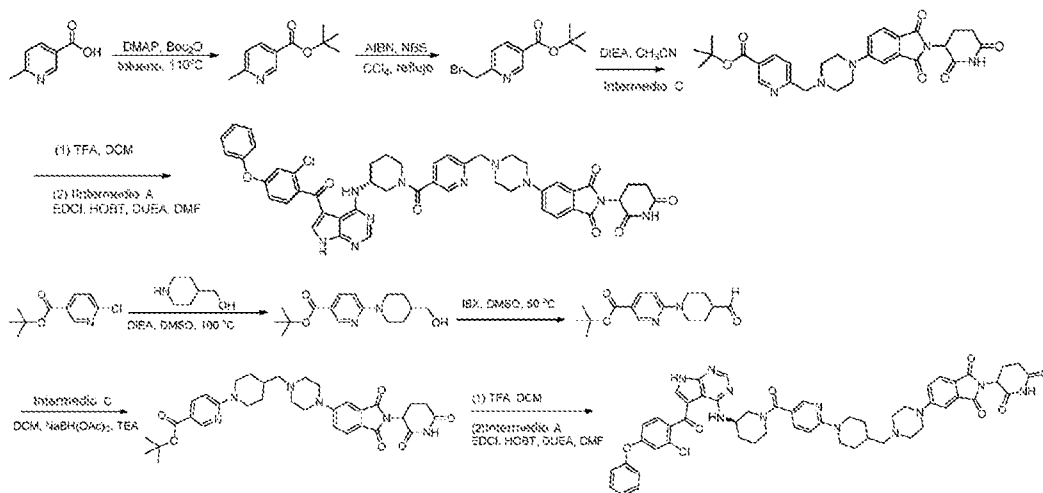
Esquema 3: Método para la preparación de los compuestos de referencia 7, 8, 11 y 19



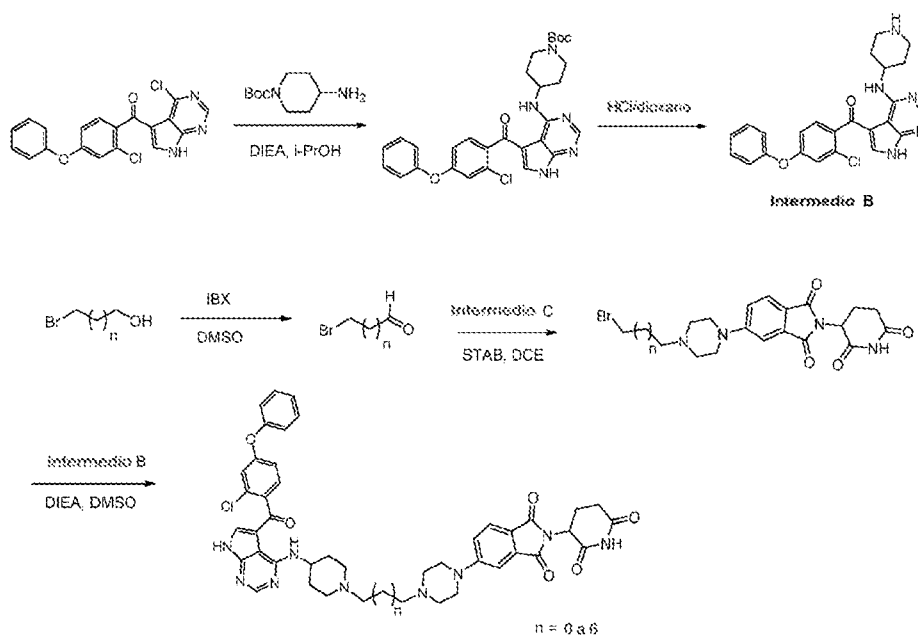
Esquema 4: Método para la preparación de los compuestos de referencia 14, 16, 17 y 20



5 Esquema 5: Método para la preparación de los compuestos de referencia 9 y 10



Esquema 6: Método para la preparación de los compuestos de referencia 12 y 18

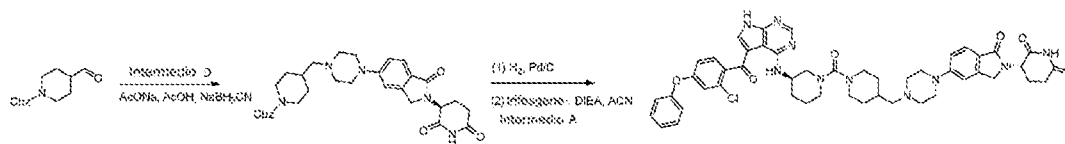


Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con el Esquema 3: compuestos de referencia 22, 23, 28 y 31.

5 Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con el Esquema 4: compuestos de referencia 13, 21, 24 y 25.

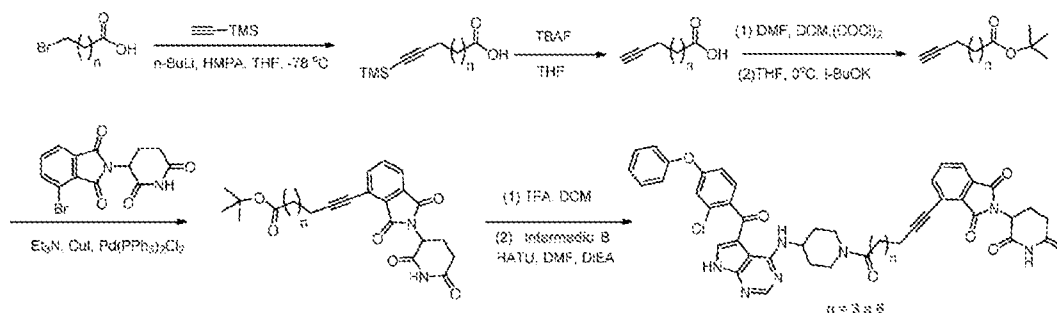
Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con el Esquema 6: compuestos de referencia 15, 26, 27, 29, 30 y 34.

Esquema 7: Método para la preparación del compuesto de referencia 32



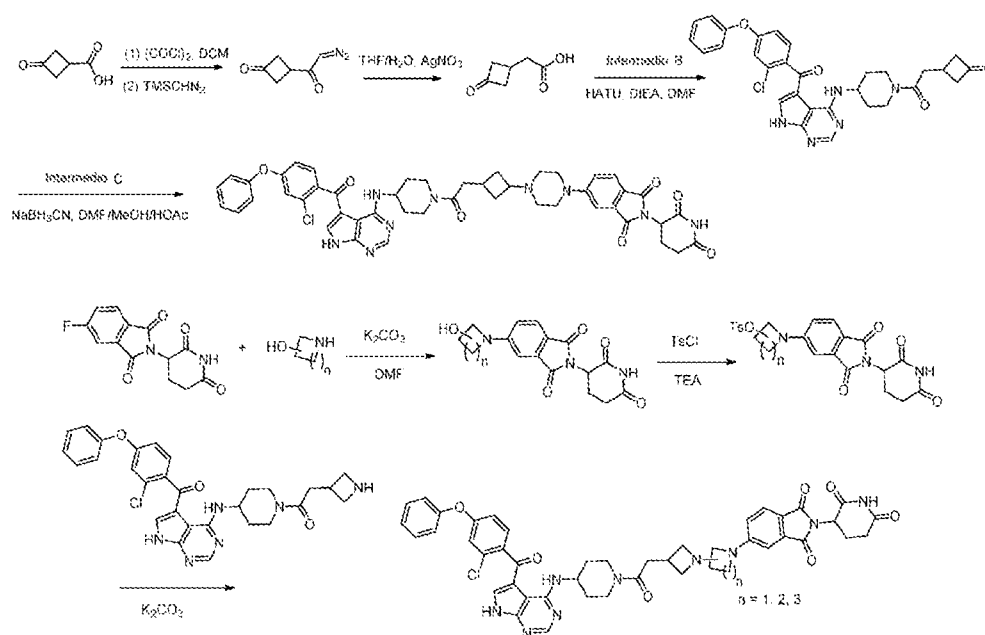
10 El compuesto de referencia 33 se puede preparar utilizando un método similar al descrito en la síntesis del compuesto de referencia 32.

Esquema 8: Método para la preparación de los compuestos de referencia 35, 36 y 38



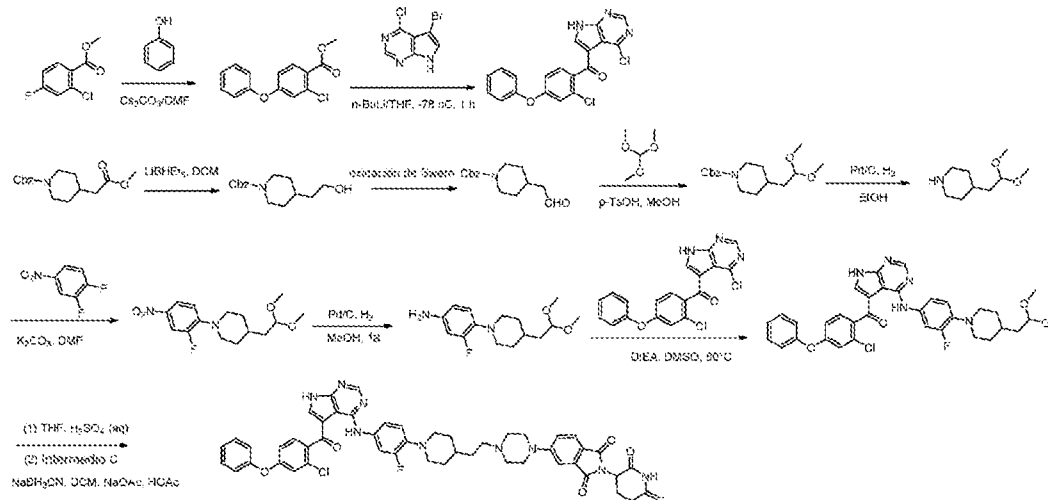
15 Los compuestos de referencia 39, 40 y 41 se pueden preparar utilizando métodos como los descritos en el Esquema 8.

Esquema 9: Método para la preparación de los compuestos de referencia 37 y 48



Los compuestos de referencia 42 y 43 se pueden sintetizar utilizando métodos similares a los descritos en el Esquema 9.

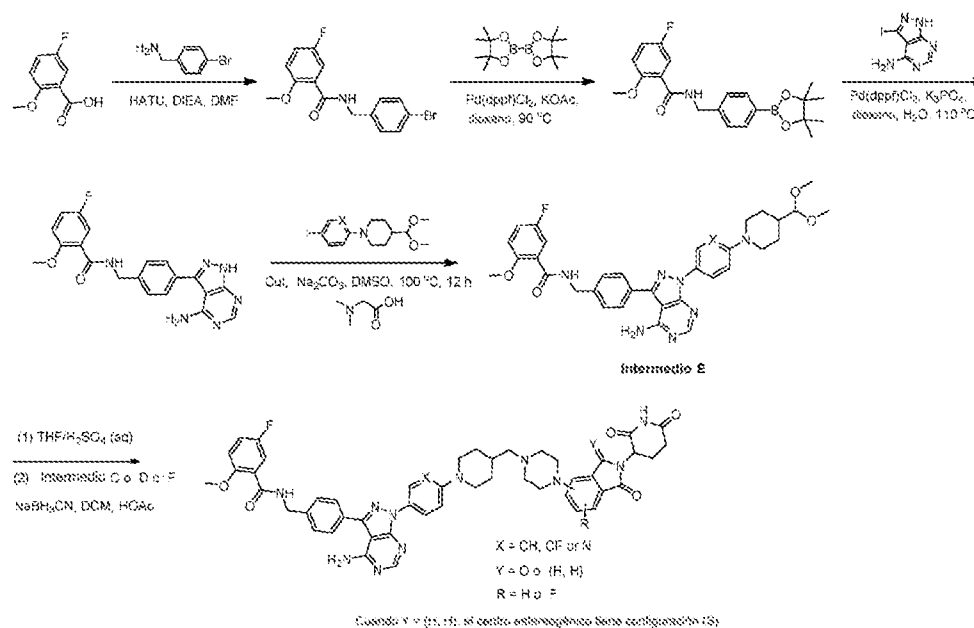
Esquema 10: Método para la preparación del compuesto de referencia 44



5

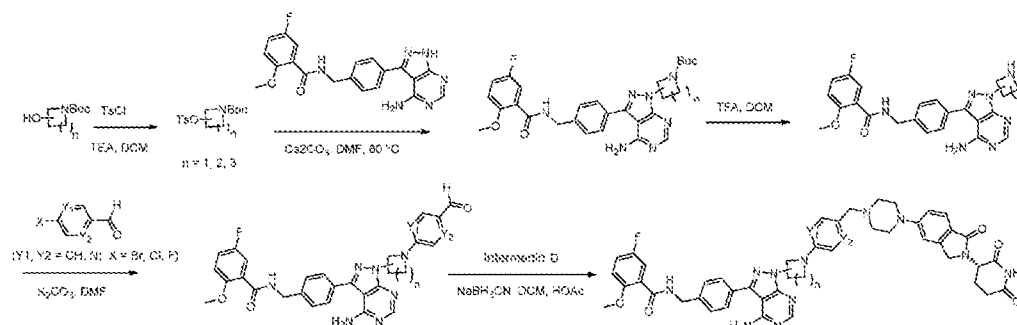
Los compuestos de referencia 45, 46 y 47 se pueden sintetizar utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del compuesto de referencia 44.

Esquema 11: Método para la preparación de los compuestos 49, 50, 51, 59 y 70

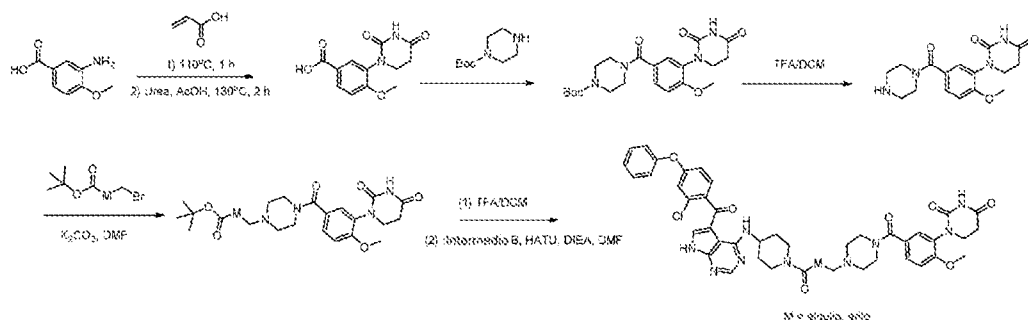


Los compuestos 65, 66, 67, 68, 69, 81, 82 y 85 se pueden sintetizar utilizando métodos similares a los descritos en el Esquema 11.

Esquema 12: Método para la preparación de los compuestos 52, 53, 54, 56, 57, 58, 60 y 61

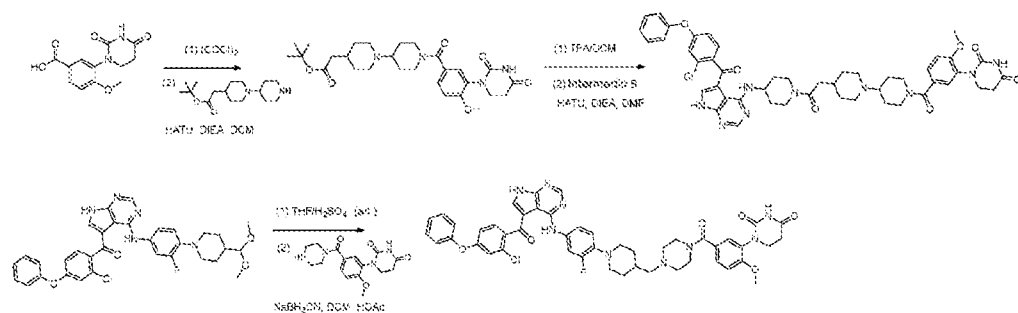


Esquema 13: Método para la preparación de los compuestos de referencia 71, 72, 78 y 80



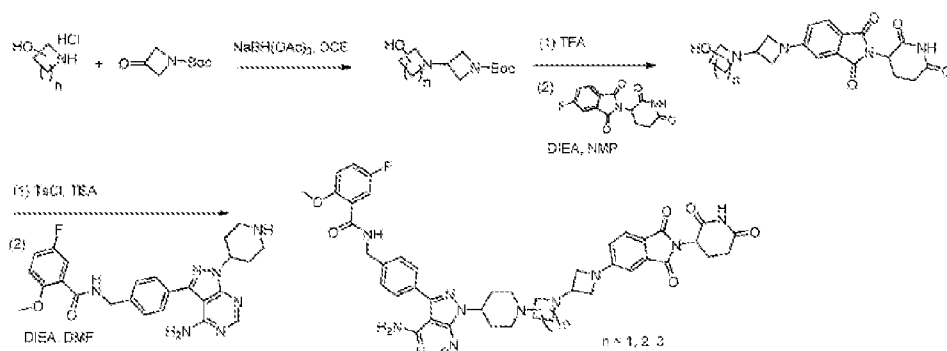
El compuesto de referencia 79 se puede sintetizar con un método similar al descrito en el Esquema 13.

Esquema 14: Método para la preparación de los compuestos de referencia 73 y 74



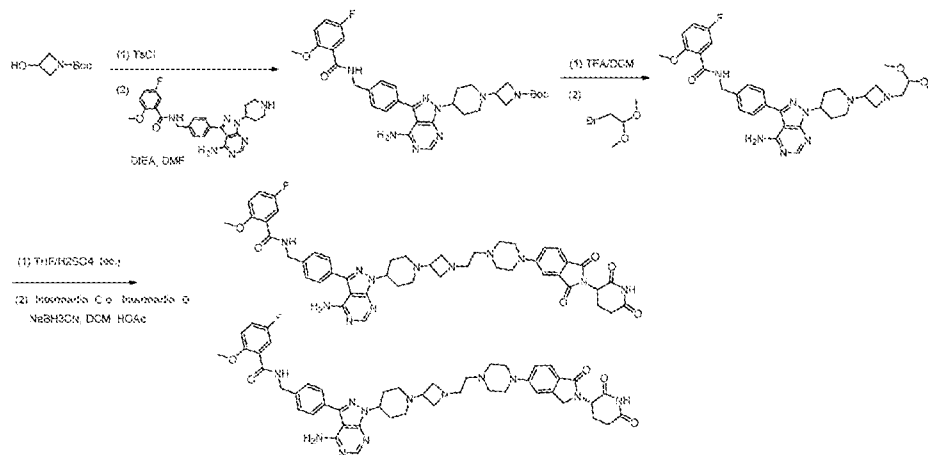
Los compuestos de referencia 75, 76 y 77 se pueden preparar utilizando métodos similares a los descritos en el Esquema 14.

Esquema 15: Método para la preparación de los compuestos 83 y 84

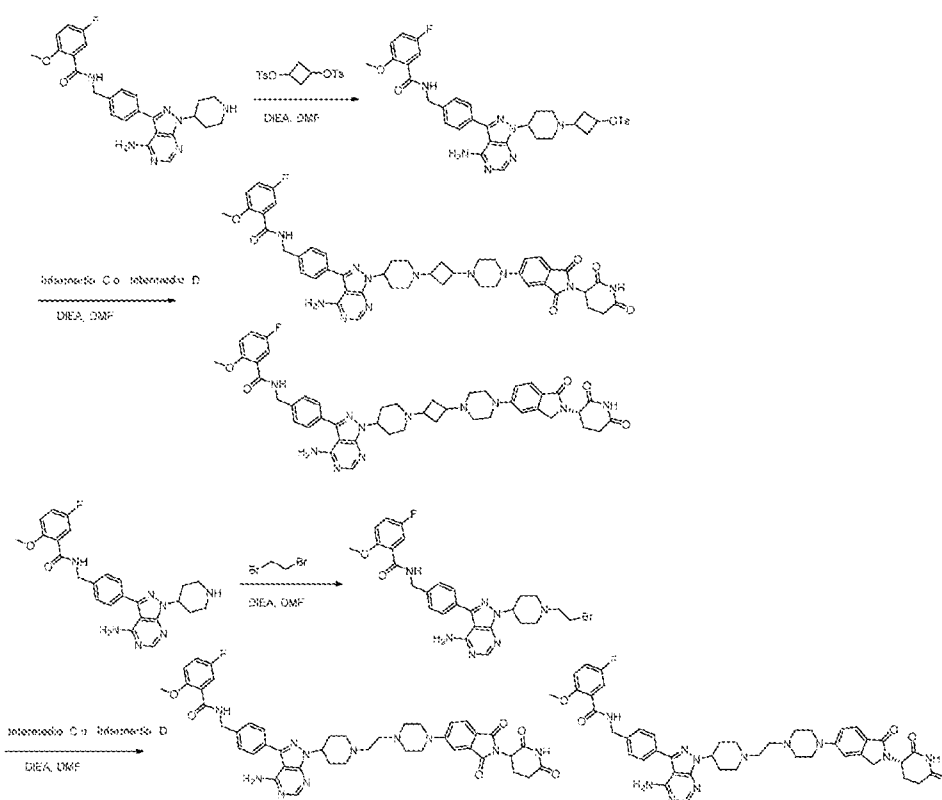


5

Esquema 16: Método para la preparación de los compuestos 86 y 87

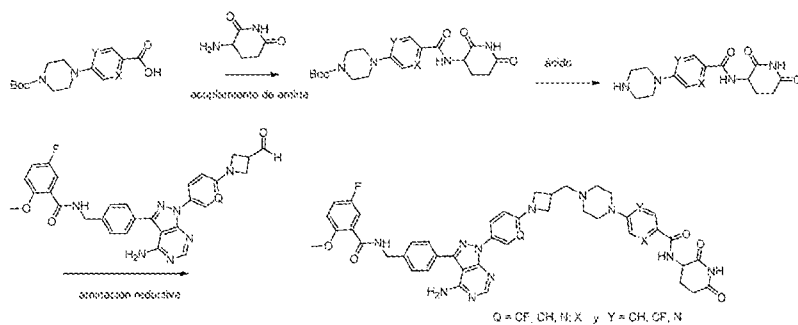


Esquema 17: Método para la preparación de los compuestos 88-91 y 100-101



Los compuestos 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 103 y 104 se pueden preparar utilizando métodos similares a los descritos en el Esquema 11.

Esquema 18: Método para la preparación de los compuestos de referencia 105-108

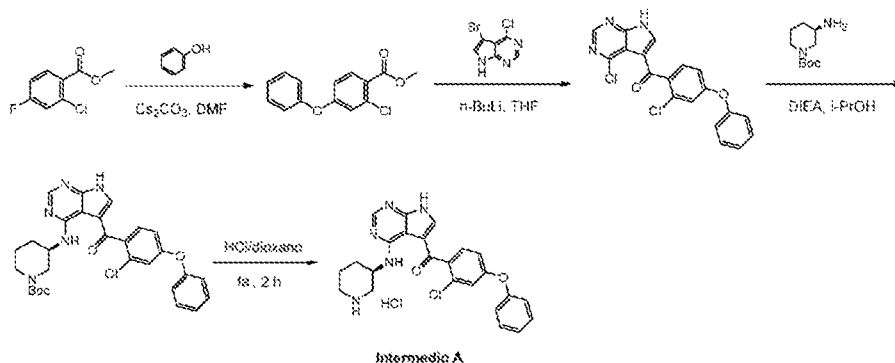


5

El compuesto de referencia 109 se puede sintetizar utilizando un método similar al descrito en el Esquema 18.

Preparación de intermedios

Preparación de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (Intermedio A)



Etap 1: Preparación de 2-cloro-4-fenoxibenzoato de metilo

La mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (20 g, 106.1 mmol), fenol (13 g, 137.9 mmol) y carbonato de cesio (51.83 g, 156.1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL) se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL × 3). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:1 → 5:1) para obtener 2-cloro-4-fenoxibenzoato de metilo (18 g, 64.5 %).

Etap 2: Preparación de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

Se disolvió 5-bromo-4-cloro-7H-pirrólo [2,3-d] pirimidina (1 g, 4.3 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y a esto se le añadió gota a gota lentamente *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 2 eq.) a -78 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C seguido de la adición de la solución de 2-cloro-4-fenoxibenzoato de metilo (1.1 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a -78 °C. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para obtener (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (650 mg). LCMS: (ES+): *m/z* 383.02 [M]⁺.

Etap 3: Preparación de (R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

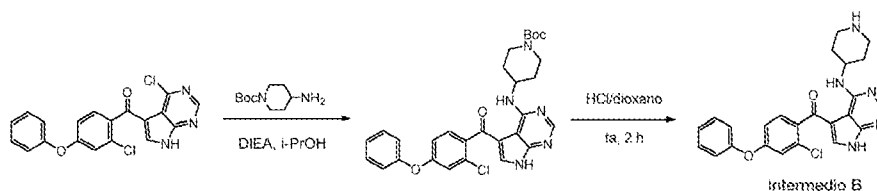
Un tubo de microondas de 20 mL se cargó con (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (1 g, 2.6 mmol), DIEA (3 eq.) y (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.2 eq.) e isopropanol (12 mL). La mezcla se calentó durante 1.5 horas a 160 °C bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con EtOAc (40 mL × 4) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó con EtOAc al 25 % en éter de petróleo para obtener (R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.1 g). LCMS: (ES+): *m/z* 547.2 [M]⁺.

Etap 4: Preparación de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

A una solución de (R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (11 g, 20.07 mmol) en 250 mL de dioxano se le añadió HCl 4 N en dioxano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2.0 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarla al vacío. El residuo se trituró con DCM para obtener un producto crudo (9 g). El sólido se purificó aún más mediante cromatografía de fase inversa para obtener 7.8 g de sal TFA.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (br, 1H), 8.91-8.81 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.25 (br, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.15 (br, 1H), 1.98 (br, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 2H). LCMS: (ES+): *m/z* 448.2 [M]⁺.

Preparación de clorhidrato de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (Intermedio B)



Etapa 1: Preparación de 4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

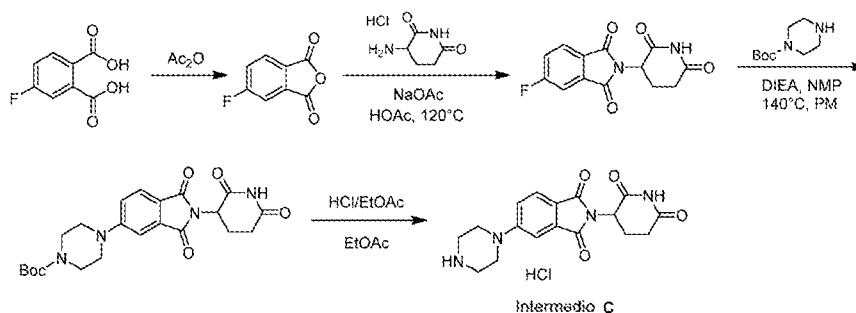
Un tubo de microondas de 20 mL se cargó con (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il) metanona (4.4 g, 11.45 mmol), DIEA (3 eq.), carboxilato de 4-aminopiperidina-1-tert-butilo (1.2 eq.) e isopropanol (12 mL). La mezcla se calentó durante 1.5 horas a 160 °C bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con EtOAc (40 mL × 4) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó con EtOAc al 25 % en éter de petróleo para obtener 4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5 g). LCMS: (ES+): m/z 547.2 [M]⁺.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

A una solución de 4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g, 18.3 mmol) en 250 mL de dioxano se le añadió HCl 4 N en dioxano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2.0 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró con DCM para obtener clorhidrato de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (8 g).

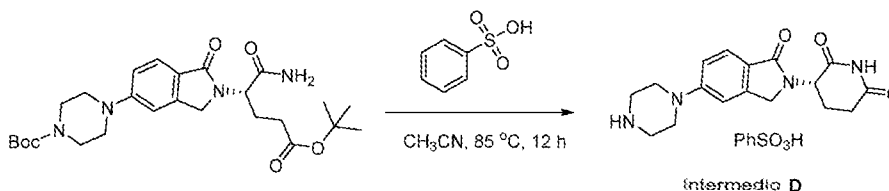
RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.57 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 2.47 (br, 2H), 2.06 (br, 2H). LCMS: (ES+): m/z 448.2 [M]⁺.

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (Intermedio C)



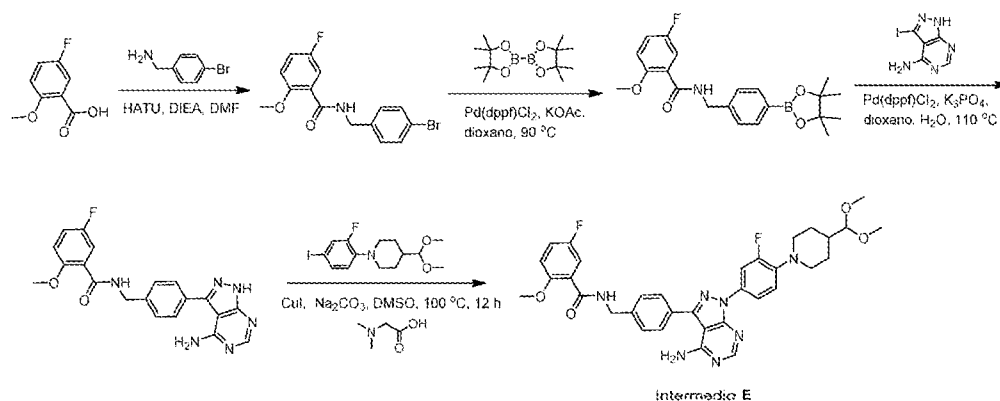
El intermedio 2-1 se preparó de acuerdo con el esquema anterior como una sal de clorhidrato utilizando un método similar descrito en la literatura. LC/MS 343.1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.76 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.36, 1.54 Hz, 1H), 5.09 (br dd, J = 12.8, 5.40 Hz, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 4H), 3.37 - 3.42 (m, 4H), 2.63 - 2.94 (m, 3H), 2.07 - 2.17 (m, 1H).

Síntesis del ácido (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico (Intermedio D)



A una solución de (S)-4-(2-(1-amino-5-tert-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (5.8 g, 12 mol) en acetonitrilo (90 mL) se le añadió ácido bencenosulfónico (3.64 g, 23 mol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar bencenosulfonato de (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (5.2 g, 93 %) como un sólido blanquecino. LC/MS 329.1 [M+1]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.95-1.99 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.58-2.62 (d, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.49-3.52 (m, 4H), 4.21-4.38 (dd, 2H), 5.05-5.10 (dd, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.30-7.358 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 8.72 (s, 2H).

Síntesis de N-(4-(4-amino-1-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il) bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Intermedio E)



Etap 1: Preparación de *N*-(4-bromobencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico (30 g, 176 mmol, 1.0 eq.), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (80.5 g, 212 mmol, 1.2 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (45.6 g, 353 mmol, 2 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (300 mL) se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego se añadió (4-bromofenil)metanamina (32.8 g, 176 mmol, 1.0 eq.) a la solución y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La solución se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20 % - 30 % en éter de petróleo como eluyente para obtener el compuesto deseado (56 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (br s, 1H), 7.94 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

Etap 2: Preparación de 5-fluoro-2-metoxi-*N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida

A una solución de *N*-[[4-(4-bromofenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (46 g, 136 mmol, 1.0 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (51.8 g, 204 mmol, 1.5 eq.) en dioxano (500 mL) se le añadió acetato de potasio (26.7 g, 272 mmol, 2.0 eq.) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (9.95 g, 13.6 mmol, 0.1 eq.). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. La solución se vertió en agua (2 L) y se extrajo con acetato de etilo (1 L × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 L), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20 % - 30 % en éter de petróleo como eluyente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (200 mL), se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (50 g, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco. LC/MS: 386.2 [M+H]⁺.

Etap 3: Preparación de *N*-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

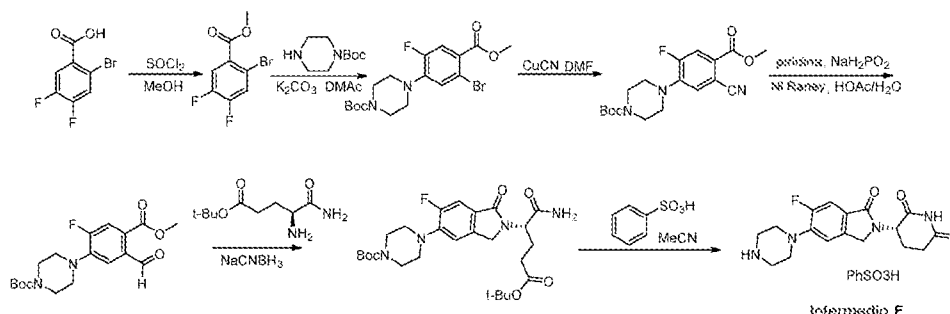
Una mezcla de 5-fluoro-2-metoxi-*N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida (10.0 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6.78 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (3.80 g, 5.19 mmol, 0.2 eq.), fosfato de potasio (16.5 g, 77.9 mmol, 3.0 eq.) en dioxano (200 mL) y agua (40 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 60 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (1 L) y agua (1 L). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con acetonitrilo (50 mL) y luego con acetato de etilo (50 mL), el sólido se recogió y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (6.0 g, rendimiento del 59 %) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS: 393.1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.59 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

Etap 4: Preparación de *N*-[[4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

A una solución de *N*-[[4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (12.0 g, 30.6 mmol, 1.0 eq.) y 4-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)piperidina (11.6 g, 30.6 mmol, 1.0 eq.) en dimetilsulfóxido (150 mL) se le añadió yoduro de cobre (3.24 g, 17.0 mmol, 0.55 eq.), ácido 2-(dimetilamino)acético (3.50 g, 33.98 mmol, 1.1 eq.) y carbonato de sodio (7.20 g, 68.0 mmol, 2.2 eq.). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 12 h. La solución se repartió entre acetato de etilo (800 mL) y agua (2.0 L). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (700 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo (15 g). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (420 mL) con refluxo. Luego, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se formó un pequeño precipitado. La mezcla se mantuvo en el refrigerador (~5 °C) durante 48 h. La solución se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo frío (20 mL) para obtener el producto puro (5.28 g). El líquido madre se concentró y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo (100 mL) para obtener otra cosecha de producto puro (1.7 g) (total 6.98 g, rendimiento del 36 %) como un sólido gris. LC/MS: 644.2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.69 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 2H).

Preparación del ácido (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona benenosulfónico (Intermedio F)



Etapas 1: Preparación de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (13 g, 0.11 mol) a una mezcla de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (20 g, 0.084 mol) en MeOH (60 mL) a 10 °C, luego se agitó a 80 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un producto crudo deseado (21 g, rendimiento: 100 %) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: Preparación de 4-(5-bromo-2-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo (21 g, 0.084 mol), piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (23.4 g, 0.125 mol) y K₂CO₃ (17.3 g, 0.125 mol) en N,N-dimetilacetamida (60 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se añadió a agua (200 mL) y se agitó durante 10 min. Se añadió EtOAc (200 mL). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto deseado (31.6 g, rendimiento: 90 %).

Etapas 3: Preparación de 4-(5-ciano-2-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-2-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (30.6 g, 0.073 mol) y CuCN (9.8 g, 0.11 mol) en DMF (120 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (200 mL) e hidróxido de amonio (200 mL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un producto crudo (25.4 g). El material crudo se llevó a refluxo con éter de petróleo (100 mL). La mezcla se filtró y se secó en un horno a 50 °C para obtener el compuesto del título (21.5 g, rendimiento: 81 %).

Etapas 4: Preparación de 4-(2-fluoro-5-formil-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de piridina (39.1 g, 495 mmol), agua (20 mL), ácido acético (26.4 g, 440 mmol) se le añadió 4-(5-ciano-2-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (20 g, 55 mmol) y níquel Raney (85 % en agua, 10 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60 °C. Se añadió hipofosfito de sodio (29.2 g en 50 mL de agua) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C. La TLC mostró que la reacción no se completó. La mezcla se agitó durante 10 horas más y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo (20.8 g, crudo). El residuo resultante se purificó mediante una almohadilla de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (8.7 g, rendimiento: 43 %).

Etapa 5: Preparación de (S)-4-(2-(1-amino-5-(tert-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

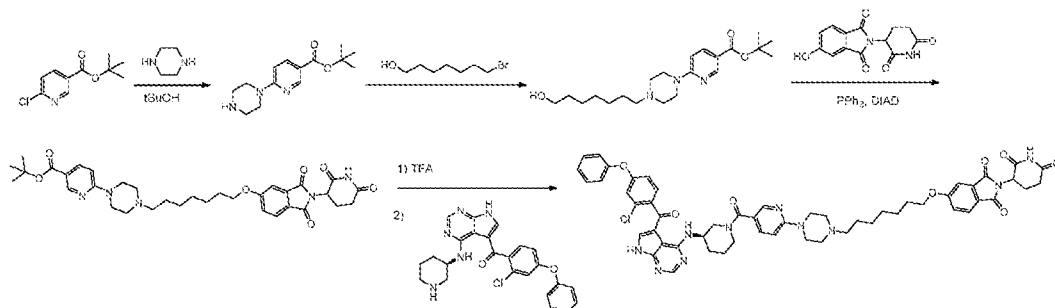
A una solución de 4-(2-fluoro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (8.15 g, 22 mmol) en metanol (50 mL) se le añadió (S)-4,5-diamino-5-oxopentanoato de tert-butilo (5.4 g, 27 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (1.98 g, 33 mmol) a 0 °C. Se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (2.76 g, 44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener un crudo. El crudo se purificó mediante una almohadilla de gel de sílice para obtener el producto deseado (8 g, rendimiento: 69 %).

Etapa 6: Preparación del ácido (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico

A una solución de (S)-4-(2-(1-amino-5-(tert-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (6.7 g, 13 mmol) en acetonitrilo (67 mL) se le añadió ácido bencenosulfónico (4.3 g, 26 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para obtener el producto deseado (5.6 g, 86 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 5.08 (dd, J = 13.2 y 5.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.30 (br s, 8H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); LC/MS 347.3 [M+H]⁺.

Ejemplos y ejemplos de referencia

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 5-((7-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)heptil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 1)



Etapa 1: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona

A una solución de sal de clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (4.1 g, 24.7 mmol) en ácido acético (45 mL) se le añadió acetato de sodio (4.1 g, 49.4 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió ácido 4-hidroxifáltico (3.0 g, 16.5 mmol) a la mezcla y se calentó a 120 °C durante 11 horas. La mezcla se concentró y luego se vertió en agua (20 mL). La suspensión se filtró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-hidroxi-isoindolina-1,3-diona (3.9 g, 14.3 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido incoloro.

Etapa 2: Preparación de 6-(piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 6-cloronicotinato de tert-butilo (8.52 g, 40 mmol) en tert-butanol (100 mL) se le añadió piperazina (17.2 g, 200 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (10 g, 95 %) como un sólido incoloro. LCMS: m/z = 264.2 [M]⁺.

Etapa 3: Preparación de 6-(4-(7-hidroxiheptil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 6-(piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (526 mg, 2 mmol), 7-bromoheptan-1-ol (468 mg, 2.4 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le añadió K₂CO₃ a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 6-(4-(7-hidroxiheptil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (630 mg, 83 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z = 378.3 [M]⁺.

Etapa 4: Preparación de 6-(4-(7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)heptil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 6-(4-(7-hidroxiheptil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (377 mg, 1 mmol) en THF seco (3 mL) se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisindolina-1,3-diona (383.6 mg, 1.4 mmol), PPh₃ (524 mg, 2.0 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIAD (404 mg, 2.0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 5), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con TLC preparativa para obtener el producto deseado (80 mg, 12.6 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 634.3 [M+1]⁺.

Etapas 5: Preparación de ácido 6-(4-(7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)heptil)piperazin-1-il)nicotínico

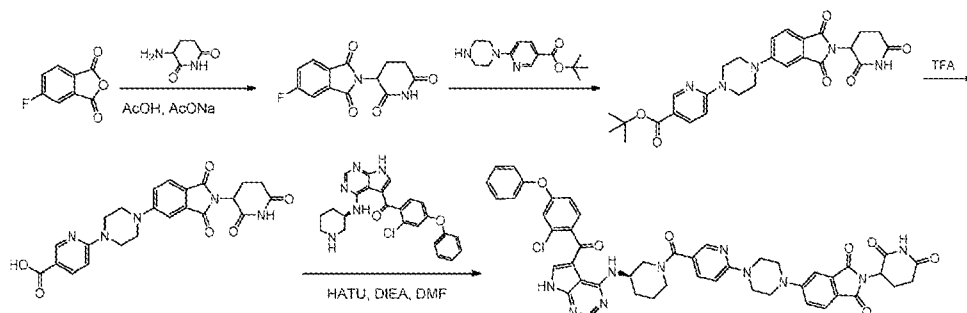
Una solución de 6-(4-(7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)heptil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (80 mg, 0.13 mmol) en TFA/DCM (6.0 mL, 1:5) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria para obtener el producto del título (70 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z = 578.3 [M+1]⁺.

Etapas 6: Preparación de 5-((7-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)heptil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona

A una solución de ácido 6-(4-(7-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)heptil)piperazin-1-il)nicotínico (58 mg, 0.1 mmol), (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (54 mg, 0.12 mmol) y DIEA (51.6 mg, 0.4 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (57 mg, 0.15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución de mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (10 mL × 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener el producto del título (21 mg, 20.8 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 1007.4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d): δ 9.05 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.58-3.44 (m, 6H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.19-2.01 (m, 4H), 1.18-1.75 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 8H).

Ejemplo de referencia 2: Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 2)



Etapas 1: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisindolina-1,3-diona

A una solución de 5-fluoroisobenzofuran-1,3-diona (2 g, 12.05 mmol) en ácido acético (30 mL) se le añadió acetato de sodio (1.98 g, 24.08 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1.98 g, 12.05 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua (60 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (2 × 20 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2.8 g, 94 %) como un sólido blanco.

Etapas 2: Preparación de 6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

Se suspendieron 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisindolina-1,3-diona (200 mg, 0.724 mmol), 6-(piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (158 mg, 0.603 mmol) y K₂CO₃ (167 mg, 1.207 mmol) en DMF en un tubo de microondas de 20 mL. La mezcla se irradió con microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL × 3) y se lavó con salmuera (20 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener 6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (200 mg).

Etapas 3: Preparación del ácido 6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)nicotínico

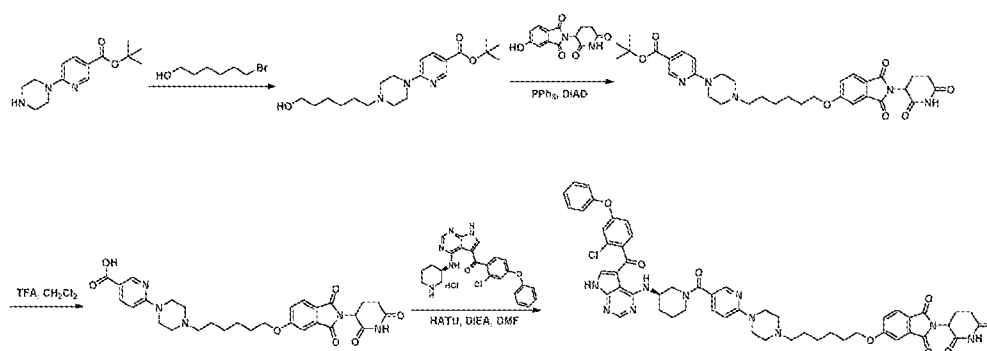
Se disolvió 6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (180 mg, 0.346 mol) en HCl 4 N/dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración al vacío, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

- 5 Etapa 4: Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

A una solución de ácido 6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)nicotínico (130 mg 0.281 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (163 mg, 0.337 mmol), HATU (128 mg 0.337 mmol) y DIEA (145 mg 1.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (16.8 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ES⁺): m/z 893.3 [M+]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 12.71 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.82 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.77-7.10 (m, 12H), 7.05 (br, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.79-3.51 (m, 14H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.13-2.15 (m, 5H)

Ejemplo de referencia 3: Preparación de 5-((6-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)hexil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 3)

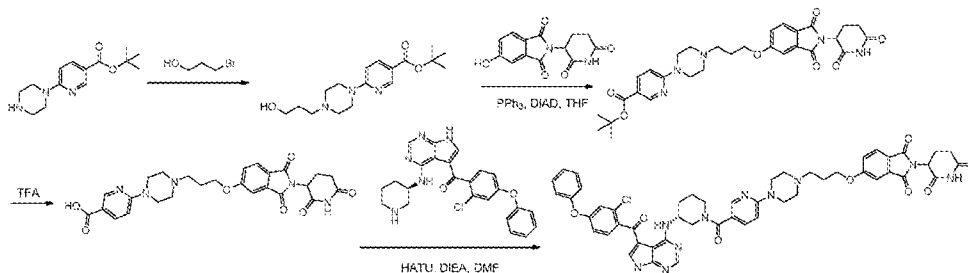


El compuesto de referencia 3 se preparó con el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto de referencia 1 reemplazando 7-bromoheptan-1-ol con 6-bromohexan-1-ol en la etapa 3.

LCMS: m/z = 993.4 [M]⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d): δ 9.04 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.57-3.42 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.49 (s, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.51 (m, 10H).

30 **Ejemplo de referencia 4:** Preparación de 5-(3-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 4)



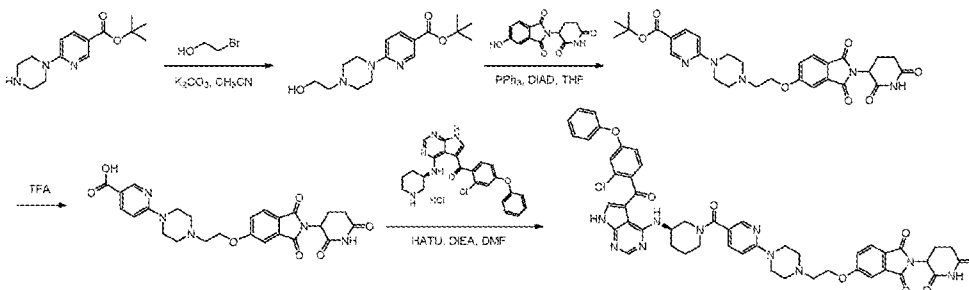
El compuesto de referencia 4 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito para el compuesto de referencia 1 reemplazando 7-bromoheptan-1-ol por 3-bromopropan-1-ol en la etapa 3.

LCMS: m/z = 951.3 [M]⁺.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.98-8.89 (m, 1H), 8.46-8.32 (m, 2H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.35-4.13 (m,

4H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.17 (m, 5H), 1.89-1.59 (m, 9H).

Ejemplo de referencia 5: Preparación de 5-(2-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 5)



Etap 1: Preparación de 6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de nicotinato de tert-butilo 6-(piperazin-1-ilo) (800 mg, 3.04 mmol) en 20 mL de acetonitrilo se le añadió 2-bromoetanol (452 mg, 3.65 mmol) y K_2CO_3 (839 mg 6.08 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se filtró. El filtrado se concentró para obtener 6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (760 mg, 78.9 %) que se utilizó tal cual en la siguiente etapa. LCMS: 308.2 $[M+H]^+$.

Etap 2: Preparación de 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (760 mg 2.47 mmol) en THF (10 mL) se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (813 mg, 2.97 mmol) y PPh_3 (1.01 g, 2.97 mmol) seguido de DIAD (748 mg 3.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para obtener 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (130 mg, 87.1 %). LCMS: 564.3 $[M+H]^+$.

Etap 3: Preparación de ácido 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotínico

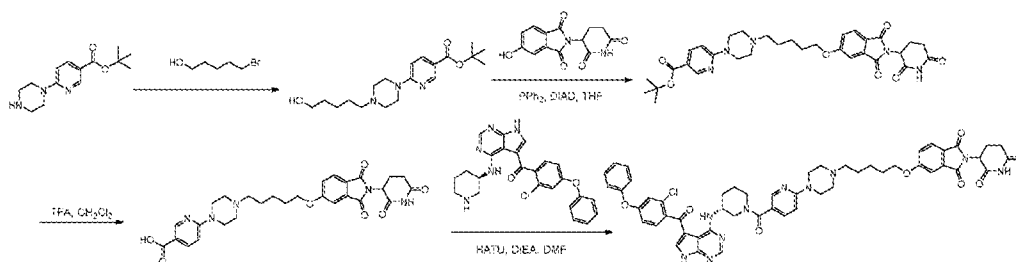
La solución de 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinato de tert-butilo (130 mg, 0.23 mol) en DCM/TFA (3:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración al vacío, se obtuvo ácido 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotínico (120 mg) como un aceite amarillo y se utilizó tal cual en la siguiente etapa. LCMS: 508.1 $[M+H]^+$.

Etap 4: Preparación de 5-(2-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

A una solución de ácido 6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotínico (120 mg 0.236 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió (R)-2-cloro-4-fenoxifenil(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (137 mg, 0.283 mmol), HATU (90 mg 0.283 mmol) y DIEA (121 mg 0.944 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (19 mg, 9 %) como un sólido amarillo. LC-EM: (ES⁺): m/z 940.3 $[M+1]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 8.99 (s, 1H), 8.35 < s, 1H), 8.29 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H) 7.49-7.39 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.29-7.10 (s, 2H), 7.07-7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.57 (s, 6H), 2.86(s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 6: Preparación de 5-((5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 6)

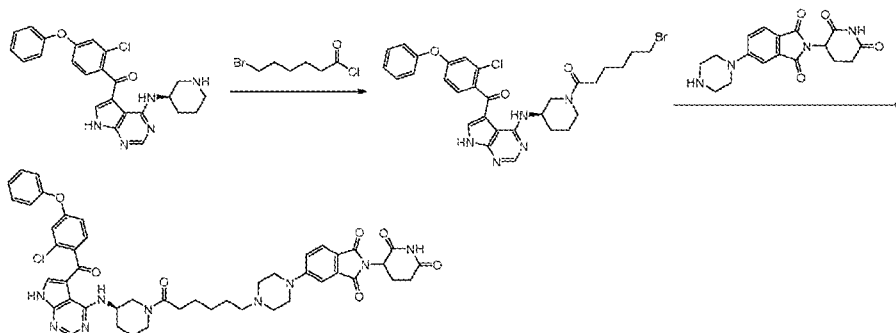


El compuesto de referencia 6 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito para el compuesto de referencia 1 reemplazando 7-bromoheptan-1-ol con 5-bromopentán-1-ol en la etapa 3.

LCMS: $m/z = 979.4 [M]^+$.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3-d$): δ 9.06 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.56-3.47 (m, 6H), 2.90-2.73 (m, 3H), 2.49 (s, 4H), 2.36-2.35 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 10H).

- 10 **Ejemplo de referencia 7:** Preparación de 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 7)



Etapas 1: Preparación de (R)-6-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-il)hexan-1-ona

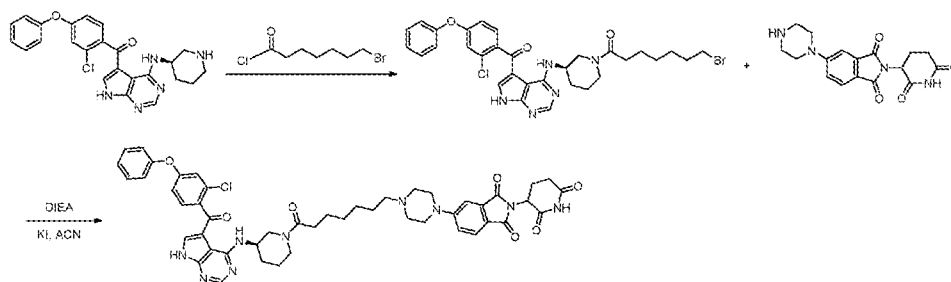
- 15 La mezcla de cloruro de 6-bromohexanoilo (45 mg, 0.21 mmol), (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (94 mg, 0.21 mmol) y DIEA (136 mg, 1 mmol) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (5 mL). La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM / MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (150 mg, 98 %) LC/MS: 624.5 $[M+H]^+$.
- 20

Etapas 2: Preparación de 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 25 La mezcla de (R)-6-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexan-1-ona (150 mg, 0.20 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (90.9 mg, 0.24 mmol), K_2CO_3 (165.9 mg, 1.2 mmol) y KI (7.9 mg, 0.05 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM / MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (37 mg, 19.8 %) LC/MS: 885.5 $[M+H]^+$.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (br, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.92 - 8.89 (m, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.37 (m, 6H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.17 (m, 5H), 2.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.41 (m, 4H), 1.39 - 1.02 (m, 5H), 1.00 - 0.70 (m, 1H).

- 35 **Ejemplo de referencia 8:** Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 8)



Etapa 1: Preparación de (R)-7-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptan-1-ona

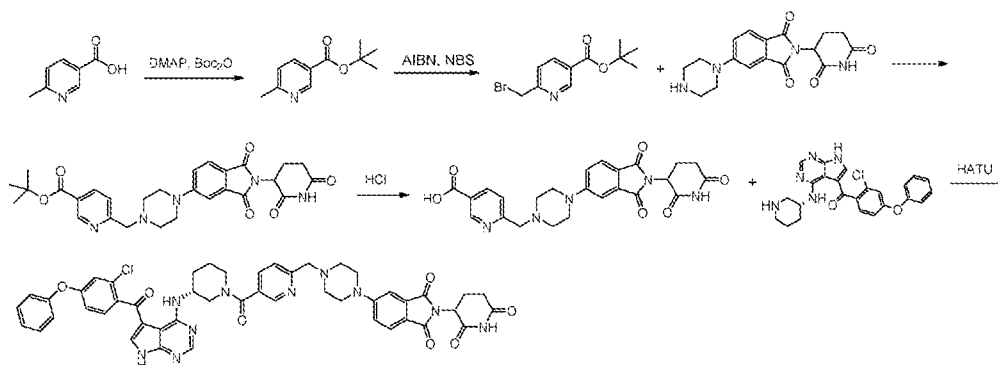
A una solución de cloruro de 7-bromoheptanoilo (60 mg, 0.26 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (145.8 mg, 0.26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (335.4 mg, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (45 mg, 27 %) como un aceite blanco. LC/MS: 639.6 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

A una solución de (R)-7-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptan-1-ona (45 mg, 0.07 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (23 mg, 0.06 mmol) en acetonitrilo agitada a temperatura ambiente se le añadió N,N-diisopropiletilamina (27.09 mg, 0.21 mmol) y KI (1.2 mg, 0.007 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (32 mg, 50.8 %). LC/MS: 899.3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.95 - 8.85 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 4H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 4H), 1.31 - 1.10 (m, 7H), 0.95 - 0.82 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 9: 5-(4-((5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 9)



Etapa 1: Preparación de 6-metilnicotinato de tert-butilo

A una solución de ácido 6-metilnicotínico (5.2 g, 37.9 mmol) en tolueno (150 mL) se le añadió DMAP (520 mg, 3.79 mmol) y Boc₂O (12.37 g, 56.9 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 3 % en éter de petróleo) para obtener el producto del título (5.09 g, 69 %). LCMS: m/z 194.2 [M+1]⁺.

Etapa 2: Preparación de 6-(bromometil)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 6-metilnicotinato de tert-butilo (590 mg, 3.05 mmol) en tetracloruro de carbono (10 mL) se le añadió NBS (440 mg, 2.48 mmol) y AIBN (59 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. Después de la extracción con solución acuosa de cloruro de sodio, la fase

orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 3 % en éter de petróleo) para obtener el producto del título (320 mg, 38.5 %).

Etapas 3: Preparación de 6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)nicotinato de tert-butilo

- 5 A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (520 mg, 1.52 mmol) en CH₃CN (10 mL), se le añadió DIEA (770 mg, 5.96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 6-(bromometil)nicotinato de tert-butilo (316 mg, 1.16 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1) para proporcionar 6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)nicotinato de tert-butilo (480 mg, 59 %). LCMS: m/z 534.3 [M+1]⁺.

Etapas 4: Preparación de ácido 6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)nicotínico

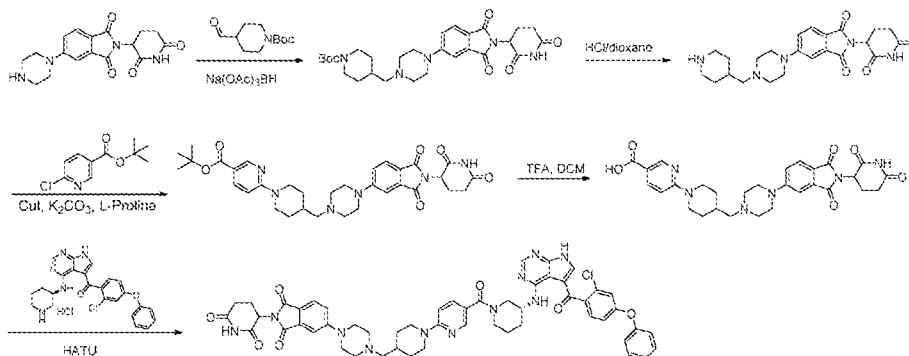
- 15 Se disolvió 6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)nicotinato de tert-butilo (480 mg, 0.9 mmol) en HCl 4 N/dioxano (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto del título (470 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (ES): m/z 478.2 [M+1]⁺.

- 20 Etapas 5: Preparación de 5-(4-((5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- A una solución de ácido 6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)nicotínico (220 mg, 0.46 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (240 mg, 536 mmol), HOBt (120 mg 0.88 mmol), EDCI (170 mg 0.89 mmol) y DIEA (350 mg, 2.713 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto del título (27 mg, 6 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 454.2 [M+1]⁺.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8.91(s, 1H), 8.34 (s, 1H) 8.68 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.20 (d, J=8Hz, 1H) 7.85-7.61 (m, 2H) 7.45-7.35 (m, 5H) 7.31 (s, 2H) 7.29-7.11(m, 2H) 7.10(s, 1H) 7.09-7.01 (m, 3H) 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H) 5.98-5.91 (m, 1H) 4.21 (s, 1H) 4.11 (s, 1H) 4.12-3.89 (m, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.35 (s, 6H) 2.92-2.71(m, 4H) 2.55 (s, 3H) 2.27-2.15(m, 1H) 2.14-2.09 (m, 3H)

- 35 **Ejemplo de referencia 10:** Preparación de 5-(4-((1-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 10)



Etapas 1: Preparación de 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

- 40 A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (540 mg, 1.578 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (350 mg, 1.643 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (990 mg, 4.691 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 4) y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna con DCM/MeOH 100:1 a 50:1 para obtener el compuesto del título (469 mg, 55.1 %) LCMS: (ES⁺): m/z 440 [M+1-Boc]⁺.

Etapla 2: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona

Se disolvió 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 0.74 mmol) en HCl/dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (450 mg) como una sal de HCl. LCMS: 440.2 [M+H]⁺.

Etapla 3: Preparación de 6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato de tert-butilo

A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (350 mg, 0.797 mmol) en DMSO (20 mL) se le añadió 6-cloronicotinato de tert-butilo (169 mg, 0.793 mmol), L-Prolina (70 mg, 10 %, K₂CO₃ (220 mg, 1.59 mmol) y CuI (35 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 4) y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso (40 mL x 3). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 20:1) para obtener el compuesto del título (280 mg, 71.4 %) como un aceite amarillo. LCMS: (ES⁺): m/z 617.3 [M+H]⁺.

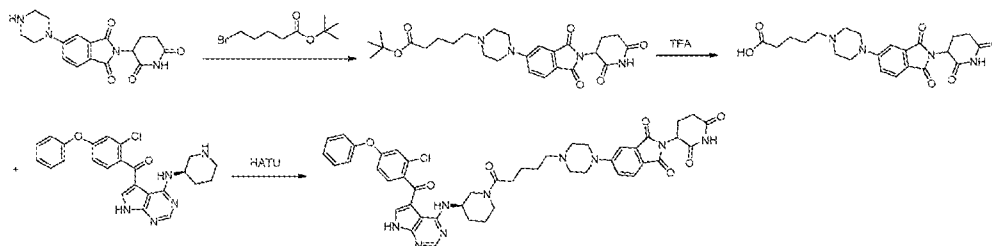
Etapla 4: Preparación de ácido 6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico

Se disolvió 6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato de tert-butilo (280 mg, 0.133 mmol) en DCM (6 mL) y TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en DCE y luego se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se tornó azeotrópico con DCE tres veces para obtener el compuesto del título (340 mg) como un aceite amarillo claro. LCMS: (ES⁺): m/z 562.2 [M+1]⁺.

Etapla 5: Preparación de 5-(4-((1-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

A una solución de ácido 6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico (110 mg, 0.196 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (70 mg, 0.156 mmol) y DIEA (300 mg, 2.34 mmol) seguido de la adición de HATU (89 mg, 0.234 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la extracción con EtOAc (30 mL x 4) y lavado con salmuera (20 mL x 3), la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto del título (18.8 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ES): m/z 992.3 [M+1]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 10.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 5H), 7.11-6.19 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.51-4.21 (m, 3H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.76 (s, 5H), 3.41-3.03 (m, 8H), 2.91-2.71 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.8Hz, 4H), 1.45 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 11: Preparación de 5-(4-5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 11)



Etapla 1: Preparación de 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo

A una solución de 5-bromopentanoato de tert-butilo (47 mg, 0.2 mmol) en ACN (10 mL) se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (75.7 mg, 0.2 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (38.7 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (60 mg, 60.1 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 498.8 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación del ácido 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico

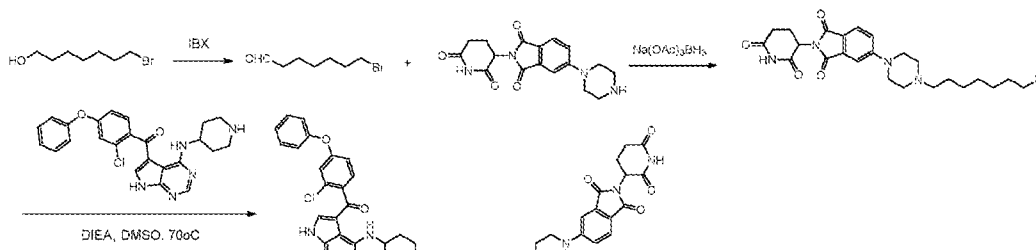
A una solución de 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo (40 mg, 0.08 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 4 horas. La solución se concentró al vacío para obtener un producto crudo (35 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 442.7 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 5 A una solución de ácido 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico (35 mg, 0.08 mmol) y (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (44.88 mg, 0.08 mmol) en DMF (10 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió HATU (36.48 mg, 0.096 mmol) y DIEA (15.48 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (40 mg, 57.4 %). LC/MS: 871.3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.84 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.57 - 9.51 (m, 1H), 8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.15 (m, 5H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 5H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 12: Preparación de 5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)heptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 12)



20

Etapas 1: Preparación de 7-bromoheptanal

- A una solución de 7-bromoheptan-1-ol (1 g, 5.52 mmol) en DMSO (30 mL) se le añadió IBX (1.8 g, 6.62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío para obtener 7-bromoheptanal (780 mg, 4.062 mmol) como un aceite amarillo.

25

Etapas 2: Preparación de 5-(4-(7-bromoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (260 mg, 0.76 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió 7-bromoheptanal (161 mg, 0.83 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min seguido de la adición de Na(OAc)₃BH (483 mg, 2.28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución de cloruro de sodio. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 5-(4-(7-bromoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolina-1,3-diona (410 mg, 89 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 519 [M+1]⁺.

30

Etapas 3: Preparación de 5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

35

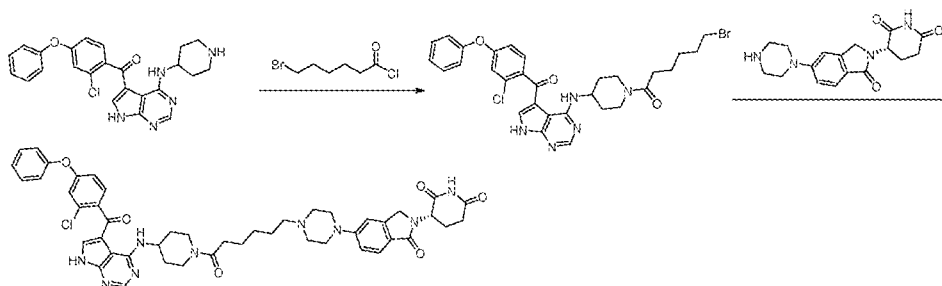
- A una solución de 5-(4-(7-bromoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (410 mg, 0.75 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (472 mg, 0.97 mmol) y DIEA (483 mg, 3.75 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y concentrado al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (42.8 mg, 6 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 443 [M+1]⁺.

40

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ: 12.85 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.81 (d, J=7.2Hz, 1H) 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H) 7.18(d, J=8.8Hz, 3H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 5.12-5.10 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.59-3.48(m, 4H), 3.21-3.09 (m, 8H), 2.95-2.81(m, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.36 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.23 (s, 2H).

45

Ejemplo de referencia 13: (S)-3-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 13)



Etapas 1: Preparación de 6-bromo-1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexan-1-ona

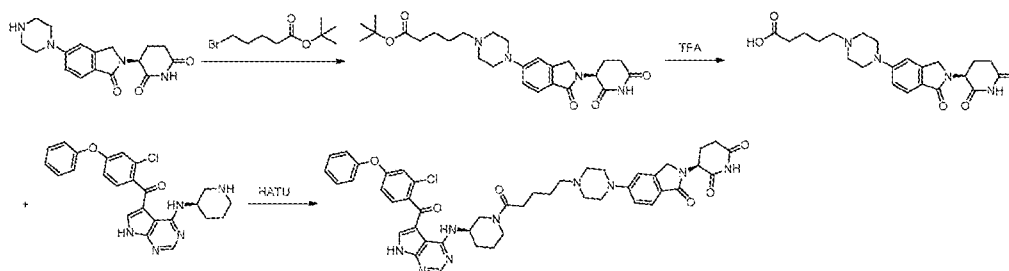
A una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (90 mg, 0.2 mmol) en DCM (5 mL) agitada bajo atmósfera de argón se le añadió cloruro de 6-bromohexanoil (43 mg, 0.2 mmol) y DIEA (130 mg, 1.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 96 %) como un sólido blanco. LC/MS: 623.6 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de (S)-3-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 6-bromo-1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexan-1-ona (110 mg, 0.18 mmol) en ACN (2 mL) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (88 mg, 0.18 mmol), DIEA (116 mg, 0.9 mmol) y yoduro de potasio (6.0 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. El producto crudo se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título (13 mg, 8.3 %). LC/MS: 872.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.49 (br, 1H), 8.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 4H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 14: (S)-3-(5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 14)



Etapas 1: Preparación de (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo

A una solución de 5-bromopentanoato de tert-butilo (50 mg, 0.21 mmol) en MeCN (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (103 mg, 0.21 mmol), KI (35 mg, 0.21 mmol) y DIEA (109 mg, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (100 mg, rendimiento = 98.4 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 484.9 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación del ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico

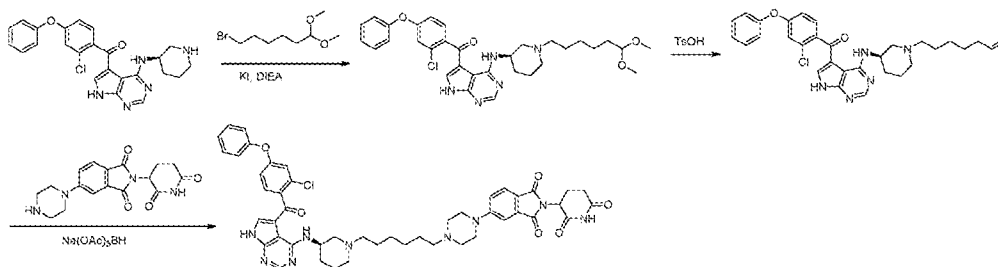
Una solución de (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo (100 mg, 0.20 mmol) en TFA/DCM (1:5, 12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener un producto crudo (100 mg, crudo). LC/MS: 428.8 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 3: Preparación de (S)-3-(5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 10 A una solución de ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico (100 mg, 0.20 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (94 mg, 0.25 mmol), DIEA (107 mg, 0.828 mmol) y (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (116 mg, 0.187 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (25 mg, rendimiento = 14.5 % con dos etapas). LC/MS: 857.6 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (br, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.95 - 8.85 (m, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 5H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo de referencia 15:** 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 15)



Etapa 1: Preparación de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-((1-(6,6-dimetoxihexil)piperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona

- 25 Una suspensión de 6-bromo-1,1-dimetoxihexano (21 mg, 0.09 mmol), (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (50 mg, 0.09 mmol), KI (15 mg, 0.09 mmol) y DIEA (24 mg, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluida con DCM/MeOH = 20:1 para obtener el producto (50 mg, 94 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 592.3 [M+H]⁺.

- 30 Etapa 2: Preparación de (R)-6-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexanal

- 35 A una solución de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-((1-(6,6-dimetoxipentil)piperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (50 mg, 0.08 mmol) en ACN (2 mL) se le añadió TsOH (14 mg, 0.08 mmol) y HOAc (14 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EtOAc (10 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (35 mg, 80 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 546.2 [M+H]⁺.

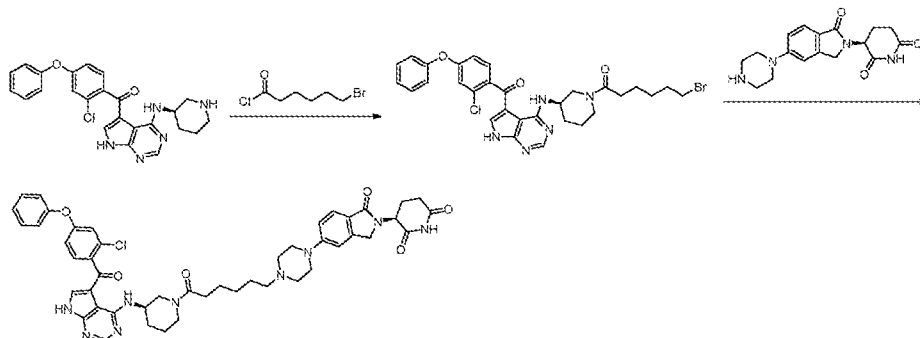
Etapa 3: Preparación de 5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 40 Una solución de (R)-6-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexanal (35 mg, 0.07 mmol), Et₃N (14 mg, 0.14 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (27 mg, 0.07 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH(OAc)₃ (22 mg, 0.11 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía eluida con DCM/MeOH = 20:1 para obtener el producto del título (15 mg, 24 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 872.3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (br, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.60 (br, 1H), 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 5.09 -

5.04 (m, 1H), 4.42 - 4.13 (m, 4H), 4.09 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.41 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.14 - 2.85 (m, 4H), 2.77 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.13 - 1.60 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.41 - 1.19 (m, 5H).

- 5 **Ejemplo de referencia 16:** Preparación de (S)-3-(5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 16)



Etapla 1: Preparación de (R)-6-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexan-1-ona

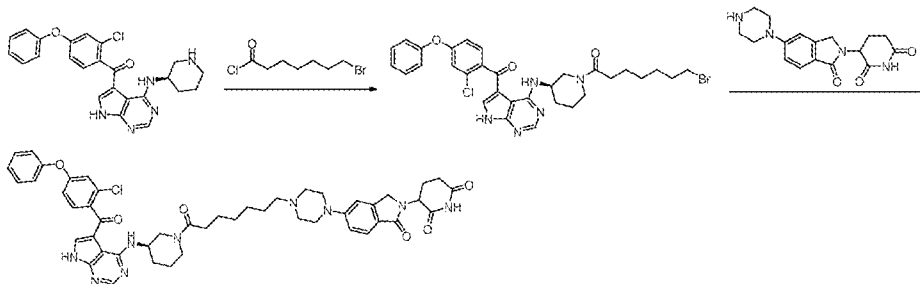
- 10 A una mezcla de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (113 mg, 0.20 mmol) y DIEA (77.8 mg, 0.60 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió cloruro de 6-bromohexanoilo (42.8 mg, 0.20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 4-8 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto deseado (80 mg, 64 %). LC/MS: 623.5 [M+H]⁺.

- 15 Etapla 2: Preparación de (S)-3-(5-(4-(6-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 20 Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)hexan-1-ona (50 mg, 0.08 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (38.8 mg, 0.08 mmol), DIEA (20 mg, 0.16 mmol) y NaI (1.2 mg, 0.008 mmol) en ACN (9 mL) se agitó a 90 °C durante 18 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5-10 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto deseado (38 mg, 70 %). LC/MS: 871.4 [M+H]⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.32 (m, 4H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (s, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 1H).

- 30 **Ejemplo de referencia 17:** 3-(5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 17)



Etapla 1: Preparación de (R)-7-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptan-1-ona

- 35 A una mezcla de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (113 mg, 0.20 mmol) y DIEA (77.8 mg, 0.60 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió cloruro de 7-bromoheptanoilo (45.7 mg, 0.20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró

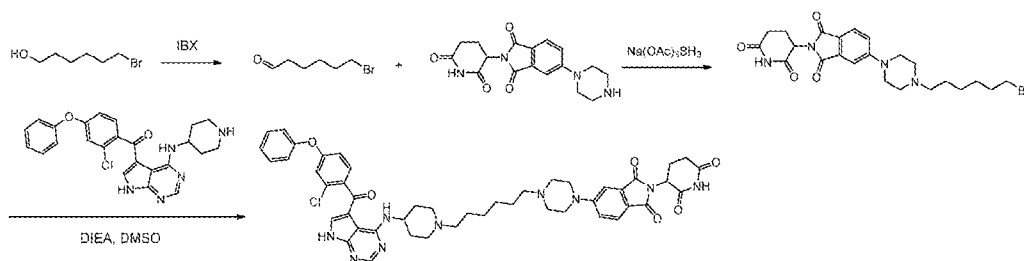
al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 4 - 8 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto deseado (80 mg, 63 %). LC/MS: 637.4 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 3-(5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 5 Una mezcla de (R)-7-bromo-1-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptan-1-ona (50 mg, 0.08 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (38.8 mg, 0.08 mmol), DIEA (20 mg, 0.16 mmol) y NaI (1.2 mg, 0.008 mmol) en ACN (9 mL) se agitó a 90 °C durante 18 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5-10 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto deseado (22 mg, 98 % de pureza, 30 % de rendimiento). El análisis de cromatografía quiral indicó racemización parcial. LC/MS: 885.5 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 4H), 1.28 - 1.23 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 1H).

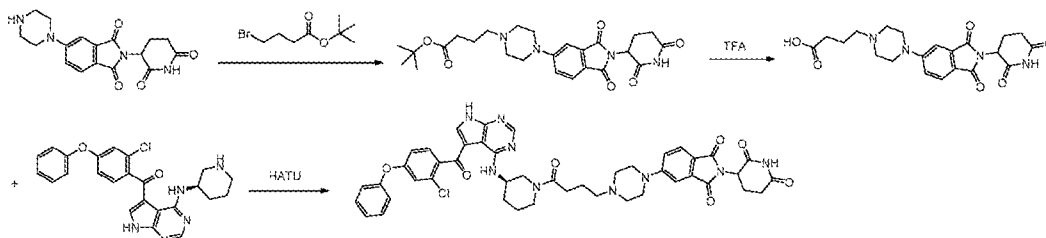
- 15 **Ejemplo de referencia 18:** Preparación de 5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)hexil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 18)



El compuesto de referencia 18 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 12. LCMS: m/z 436.8 [M+1]²¹.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ: 12.91 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.81 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 3H), 7.05 (d, J=2Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.19 (s, 7H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.50 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 1.22 (s, 3H)

- 30 **Ejemplo de referencia 19:** 5-(4-(4-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 19)

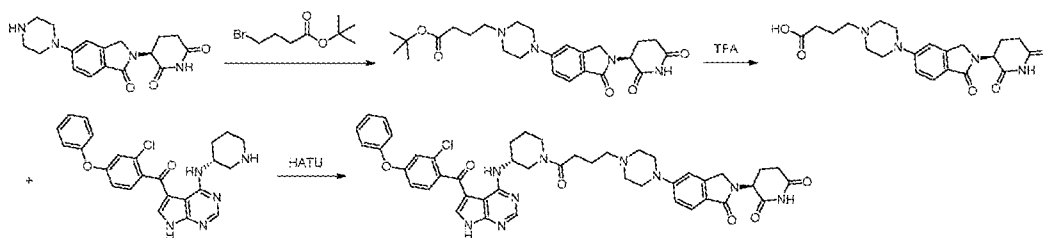


El compuesto de referencia 19 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 14.

- 35 LC/MS: 857.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 7.84 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 6.97 (m, 6H), 5.17 - 5.02 (m, 1H), 4.37 - 4.05 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.33 (m, 6H), 3.27 - 2.81 (m, 4H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.09 (m, 5H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.45 (m, 5H), 1.35 - 1.15 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 20: (S)-3-(5-(4-(4-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 20)

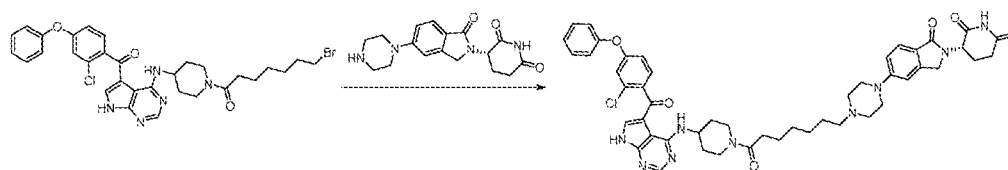


- 5 El compuesto de referencia 20 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 14.

LC/MS: 843.6 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.90 - 12.75 (m, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.47 (br, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 7.73 - 7.43 (m, 5H), 7.29 - 7.08 (m, 5H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.42 - 4.15 (m, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 3.78 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.83 - 1.46 (m, 4H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.96 - 0.75 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 21: Preparación de (S)-3-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 21)



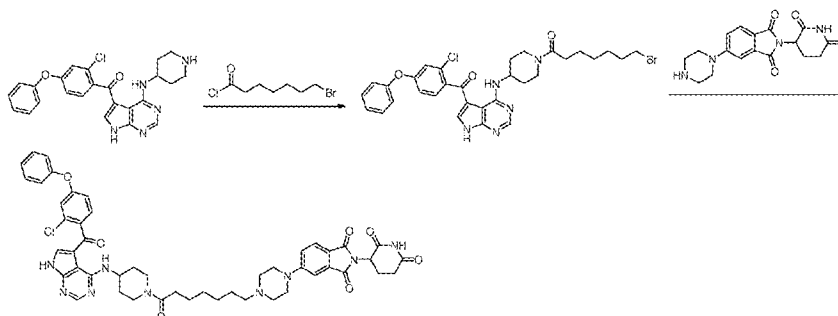
15

Etapla 1: Preparación de (S)-3-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 20 A una solución de 7-bromo-1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptan-1-ona (80 mg, 0.13 mmol) en DMF (5 mL) agitada bajo atmósfera de argón se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (63 mg, 0.13 mmol), DIEA (50 mg, 0.39 mmol) y yoduro de potasio (20 mg, 0.13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas. El producto crudo se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 26.0 %). LC/MS: 886.3 [M+H]⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.25 (br, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.01 (m, 5H), 5.06 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 4H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 3.14 - 2.85 (m, 4H), 2.75 - 2.53 (m, 5H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 3H), 1.45 - 1.27 (m, 5H).

- 30 **Ejemplo de referencia 22:** Preparación de 5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 22)

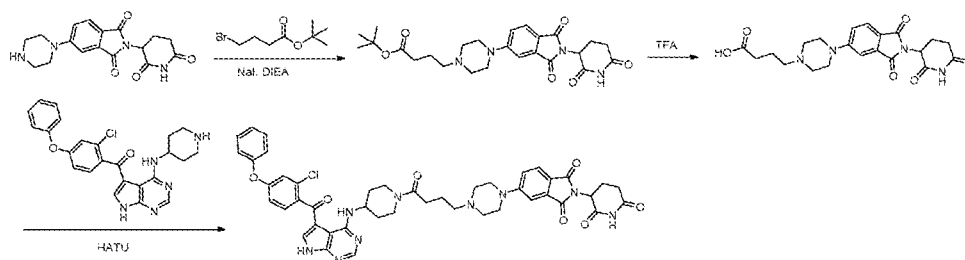


El compuesto de referencia 22 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 13.

LC/MS: 901.2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 12.87 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.83 (d, J=7.4, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.65 - 3.40 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.17 - 2.82 (m, 5H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.40 - 1.20 (m, 7H), 0.94 - 0.73 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 23: Preparación de 5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 23)

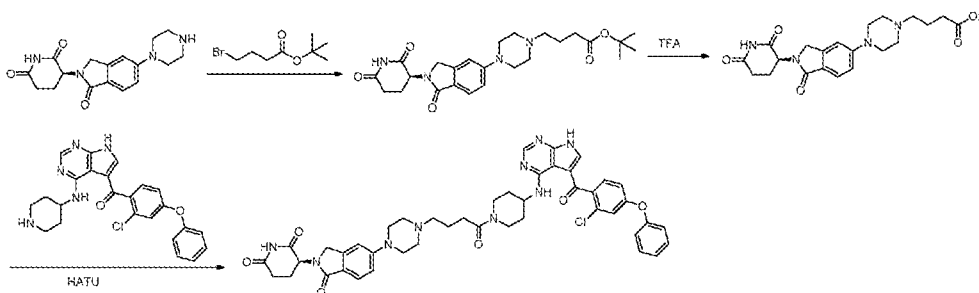


El compuesto de referencia 23 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 11.

LC/MS: 857.3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 3H), 3.10 - 2.85 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.15 (m, 4H), 1.06 - 0.74 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 24: Preparación de (S)-3-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 24)

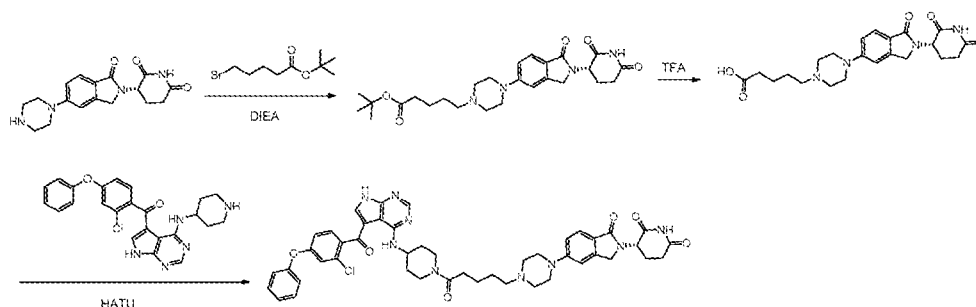


El compuesto de referencia 24 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 14.

LC/MS: 843.4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (br, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 0.5H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 25: Preparación de (S)-3-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 25)



Etapla 1: Preparación de (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)pentanoato de tert-butilo

A una solución de 5-bromopentanoato de tert-butilo (200 mg, 0.84 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-yl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (410.37 mg, 0.84 mmol) y DIEA (326.87 mg, 2.53 mmol) en MeCN (20 mL) se le añadió KI (14.00 mg, 0.084 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (50/1-10/1) para obtener el producto (250 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 484.7 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación del ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)pentanoico

Se disolvió (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)pentanoato de tert-butilo (250 mg, 0.52 mmol) en DCM (10 mL) y TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró para obtener el producto (200 mg, 78 %) como un sólido marrón. LC/MS: 428.8 [M+H]⁺.

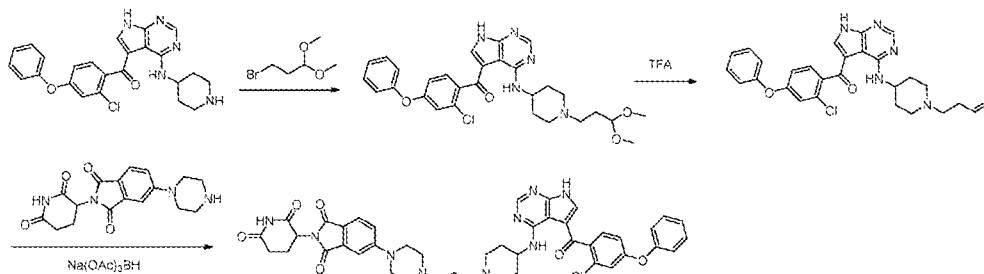
Etapla 3: Preparación de (S)-3-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-yl)-5-oxopentil)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona

Una solución de ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)pentanoico (50 mg, 0.10 mmol), HATU (53.24 mg, 0.14 mmol) y DIEA (45.23 mg, 0.35 mmol) en DCM (15 mL) se agitó durante 10 minutos. Se añadió (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-yl)metanona (53.24 mg, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para obtener el producto (35 mg, 0.04 mmol, 40 %) como un sólido amarillo.

LC/MS: 858.3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.13 (br, 1H), 8.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 6.97 (m, 5H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.48 - 4.12 (m, 4H), 4.061 - 3.81 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.34 - 3.11 (m, 5H), 3.10 - 2.76 (m, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 3H), 2.50 - 2.24 (m, 6H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.46 (m, 4H), 1.43 - 1.31 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 26: Preparación de 5-(4-(3-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-yl)propil)piperazin-1-yl)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 26)

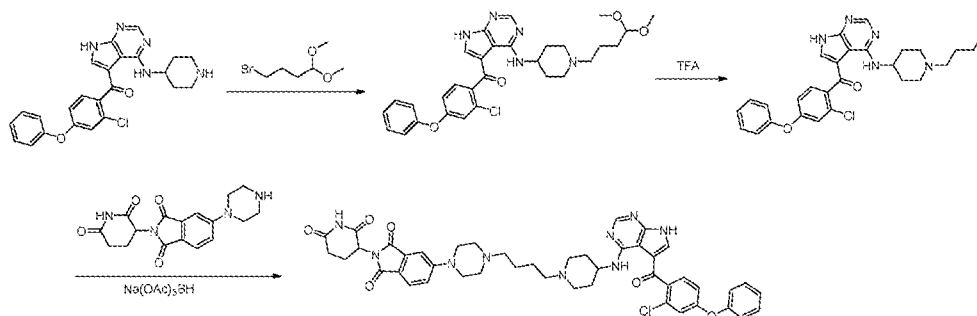


El compuesto de referencia 26 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 15.

LC/MS: 830.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 7H), 3.27 - 3.07 (m, 6H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.53 (m, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 3H), 2.12 - 1.85 (m, 4H), 1.04 - 0.72 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 27: Preparación de 5-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)butil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 27)

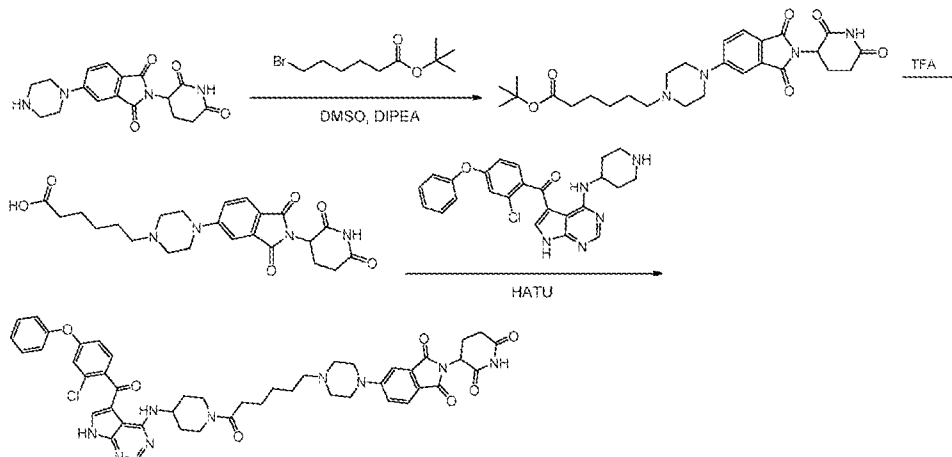


- 5 El compuesto de referencia 27 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 15.

LC/MS: 844.4 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 5.21 - 4.98 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 3.72 - 3.35 (m, 9H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.80 - 2.51 (m, 4H), 2.41 - 2.19 (m, 4H), 2.08 - 1.79 (m, 4H), 0.96 - 0.69 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 28: Preparación de 5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxoheail)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 28)



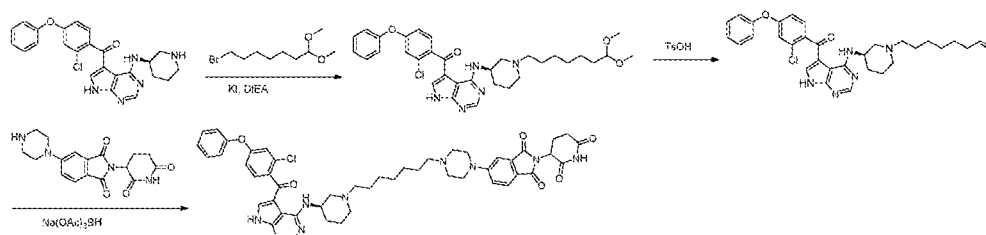
15

El compuesto de referencia 28 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 11.

LCMS: m/z = 886.3 [M+1]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.229 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.28-7.21 (s, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.01-6.99 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.39-2.31 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 8H), 1.60-1.42 (m, 8H), 0.85 (s, 4H).

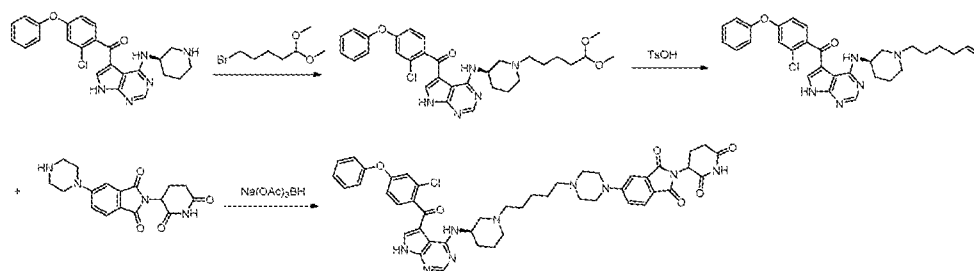
Ejemplo de referencia 29: 5-(4-(7-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)heptil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 29)



El compuesto de referencia 29 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 15.

LC/MS: 886.3 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 4H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 1.86 (m, 5H), 1.81 - 1.42 (m, 6H), 1.40 - 1.27 (m, 6H).
- 10 **Ejemplo de referencia 30:** Preparación de 5-(4-(5-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 30)

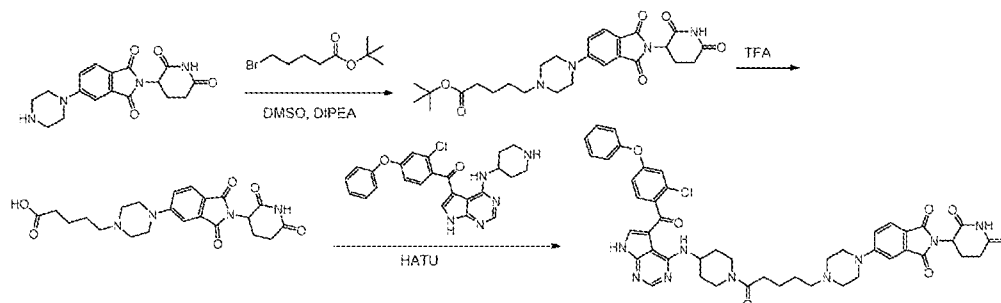


- 15 El compuesto de referencia 30 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 15.

LC/MS: 857.4 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.82 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 4H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 5H), 3.07 - 2.77 (m, 5H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.45 - 2.25 (m, 3H), 2.15 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.46 (m, 6H), 1.42 - 1.17 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 31: Preparación de 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 31)



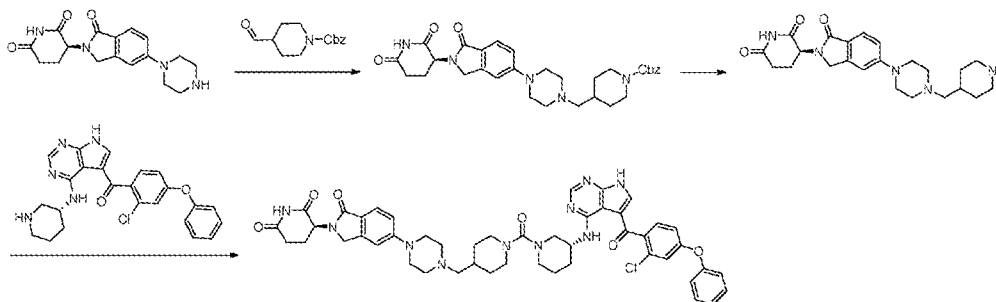
- 25 El compuesto de referencia 31 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 14.

LCMS: m/z = 872.3 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ: 12.91 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.01-8.98 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19-7.16 (m,

2H), 7.02 (s, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.61(s, 1H), 3.39-2.91 (m, 8H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.45-2.35 (s, 1H), 2.21-2.01 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.49-1.32(m, 1H), 1.25 (s, 1H).

- 5 **Ejemplo de referencia 32:** Preparación de (S)-3-(5-(4-((1-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 32)



Etapas 1: Preparación de (S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

- 10 A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (60 mg, 0.24 mmol) en DCM (10 mL) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (117 mg, 0.24 mmol), MgSO_4 (288 mg, 2.4 mmol) y TEA (49 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con DCM (5 mL $\times$ 3). La solución combinada se concentró al vacío para obtener un producto crudo.
- 15 El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con PE:EA = 1: 1 para obtener el producto del título (100 mg, 74 %) como un sólido blanco. LC/MS: 560.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparación de (S)-3-(1-oxo-5-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 20 Una solución de (S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0.18 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para obtener un producto crudo (136 mg) como un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 426.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

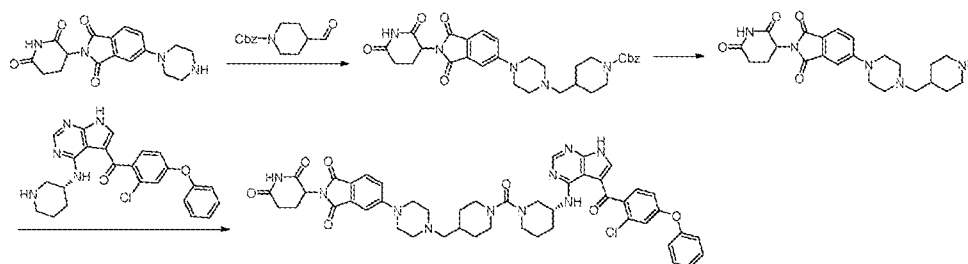
Etapas 3: Preparación de (S)-3-(5-(4-((1-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

- 25 A una solución de (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (90 mg, 0.16 mmol) en DCM (5 mL) agitada bajo atmósfera de argón se añadió trifosgeno (14 mg, 0.05 mmol) y DIEA (124 mg, 0.96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM (5 mL). Se añadió (S)-3-(1-oxo-5-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (136 mg) y DIEA (124 mg, 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (2 mL) y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con DCM / MeOH = 10:1 para obtener el producto (30 mg, 20 %) como un sólido blanco.
- 30

LC/MS: 898.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (br, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.90 (br, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.07 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.50 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 1.79 - 1.45 (m, 5H), 1.37 - 1.17 (m, 3H), 1.10 - 0.80 (m, 3H).

- 40 **Ejemplo de referencia 33:** Preparación de 5-(4-((1-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 33)

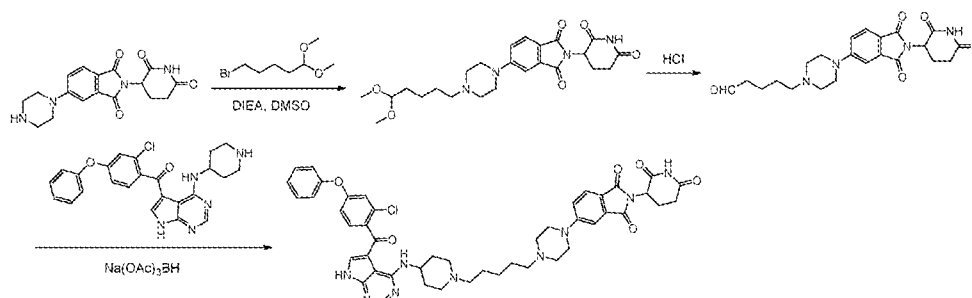


El compuesto de referencia 33 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 32.

LC/MS: 913.2[M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 4H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 3.68 - 3.40 (m, 6H), 3.02 - 2.84 (m, 5H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 1.84 (m, 5H), 1.72 - 1.48 (m, 4H), 1.33 - 1.14 (m, 3H), 0.99 - 0.72 (m, 3H).

- 10 **Ejemplo de referencia 34:** Preparación de 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 34)



Etapas 1: Preparación de 5-(4-(5,5-dimetoxipentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 15 A la solución de 5-bromo-1,1-dimetoxipentano (250 mg, 1.19 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (340 mg, 0.994 mmol) y DIEA (350 mg, 2.71 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio y luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para obtener el producto deseado (135 mg, 24 %) como un sólido amarillo.

- 20 Etapas 2: Preparación de 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanal

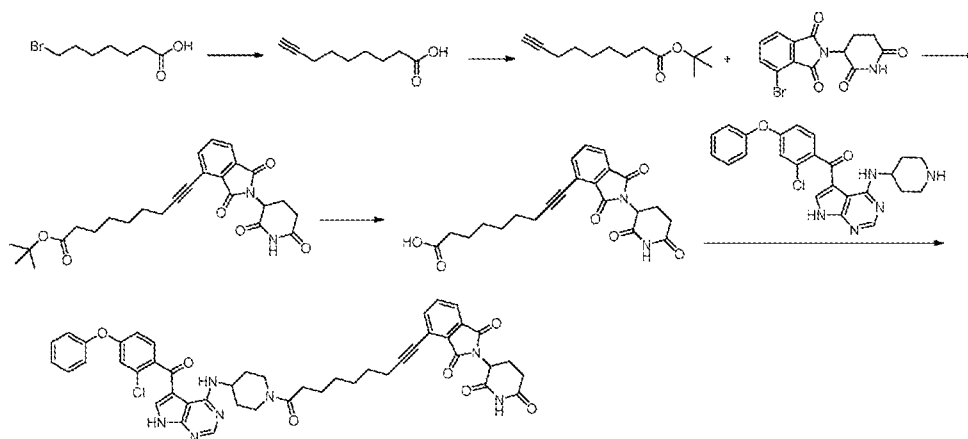
- 25 Se disolvió 5-(4-(5,5-dimetoxipentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (360 mg, 0.762 mmol) en HCl 2 N/dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se ajustó a pH 8-9 con solución acuosa de NaHCO₃ y luego se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanal (240 mg, 70 %).

Etapas 3: Preparación de 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

- 30 A una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (220 mg 0.492 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió acetato de potasio (72.3 mg 0.738 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanal (210 mg, 0.492 mmol) y AcOH (44.28 mg, 0.738 mmol) en DCM (5 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (312 mg, 1.476 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (43.1 mg, 9.7 %) como un sólido blanco. LCMS: m/z = 860.3 [M+H]⁺.
- 35

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.09-7.01 (s, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.21-3.12 (s, 9H), 2.99-2.81 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.35 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 35: Preparación de 4-(9-(4-(5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 35)



10 Etapa 1: Preparación del ácido non-8-inoico

A una solución de complejo de acetiluro de litio-etilendiamina (2.20 g, 21.5 mmol, 90 %) en DMSO (5 mL) se le añadió ácido 7-bromoheptanoico (1.50 g, 7.17 mmol) en DMSO (7 mL) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 ~ 30 % de EA en PE) para producir el compuesto del título (713 mg, 64 %) como un aceite transparente. LC/MS: 155.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 (td, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 4H).

Etapa 2: Preparación de non-8-inoato de tert-butilo

A una solución de ácido non-8-inoico (900 mg, 5.84 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (85 mg, 1.17 mmol) en DCM anhidro (20 mL) agitada bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (1.5 g, 11.68 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en THF anhidro (20 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió t-BuOK (1.3 g, 11.68 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo agua helada y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con PE/EA = 10:1 para producir el compuesto del título (657 mg, 53 %) como un aceite transparente. LC/MS: 232.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.26 - 2.17 (m, 4H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.30 (m, 4H).

Etapa 3: Preparación de 9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)non-8-inoato de tert-butilo

Una suspensión de non-8-inoato de tert-butilo (63 mg, 0.3 mmol), 4-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (50 mg, 0.15 mmol), yoduro de cobre (I) (6.3 mg, 0.033 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0.017 mmol) y Et₃N (2 mL) en THF (5 mL) se agitó a 70 °C bajo atmósfera de Ar durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con PE/EA = 1:1 para obtener el compuesto del título (48 mg, 68 %) como un sólido blanco. LC/MS: 488.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 4: Preparación del ácido 9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)non-8-inoico

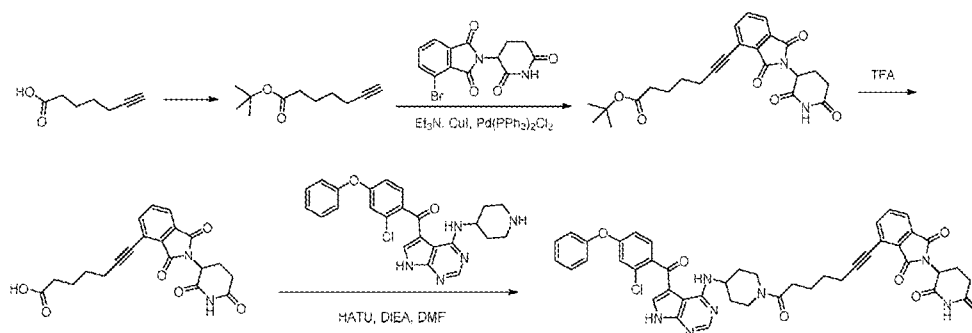
Una solución de 9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)non-8-inoato de tert-butilo (30 mg, 0.06 mmol) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío para obtener el producto crudo (33 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 432.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-(9-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de ácido 9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il) non-8-inoico (33 mg, 80 % de pureza, 0.06 mmol), (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (31 mg, 0.070 mmol), HATU (40 mg, 0.11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (27 mg, 0.21 mmol) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa con DCM/MeOH = 10:1 para obtener el compuesto del título (16.1 mg, 29 %) como un sólido blanco. LC/MS: 839.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (br, 1H), 11.15 (br, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.35 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 1.63 - 1.48 (m, 8H), 1.36 - 1.25 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 36: Preparación de 4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxohept-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 36)

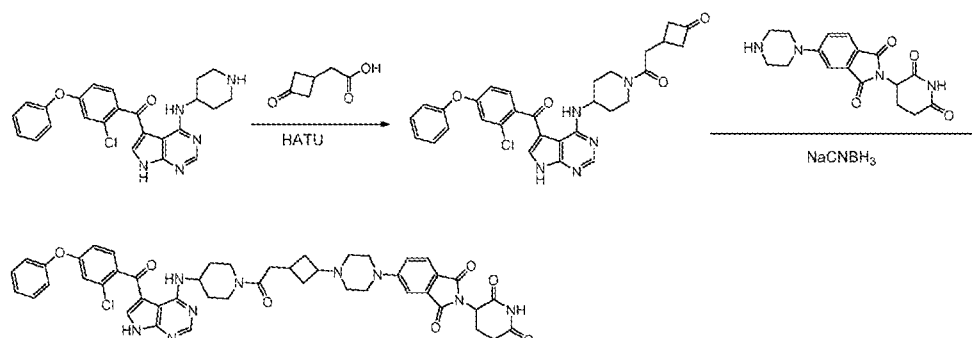


El compuesto de referencia 36 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 35.

LC/MS: 811.4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (br, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.07 - 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.60 - 1.30 (m, 3H), 1.30 - 1.03 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 37: Preparación de 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 37)



Etapa 1: Preparación de 3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-ona

A una solución de ácido (3-oxociclobutil)acético (250 mg, 1.95 mmol) en DMF (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió HATU (890 mg, 2.34 mmol), DIEA (756 mg, 5.85 mmol) y (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (944 mg, 1.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al

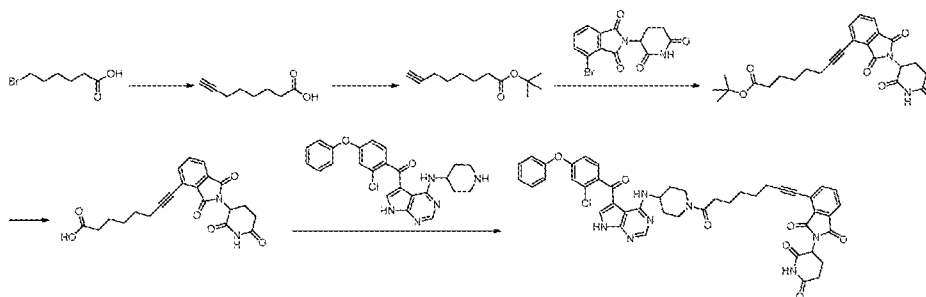
vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH= 10:1) para obtener el producto deseado (1 g, 91.79 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 558.0 [M+H]⁺.

5 Etapa 2: Preparación de 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

10 A una solución de 3-[2-[4-({5-[(2-cloro-4-fenoxifenil)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il]-2-oxoetil)ciclobutan-1-ona (1 g, 1.79 mmol) en MeOH/DMF/AcOH (8 mL, 4 mL, 0.5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (678 mg, 1.79 mmol) y NaBH₃CN (169 mg, 2.685 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH= 10:1) para obtener el producto deseado (290 mg, 18.44 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 884.1 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.1 (br, 1H), 8.83 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.2-7.16 (m, 3H), 7.03 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 1H).

20 **Ejemplo de referencia 38:** Preparación de 4-(8-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-8-oxooct-1-in-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 38)

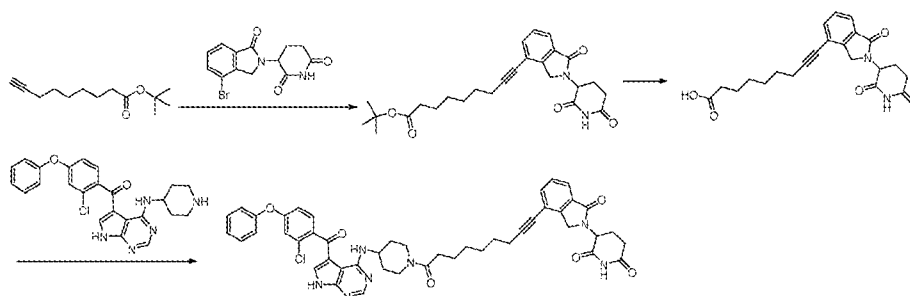


El compuesto de referencia 38 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 35.

25 LC/MS: 825.5 [M+H]⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (br, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.85 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 6H), 1.44 - 1.29 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 39: Preparación de 3-(4-(9-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-9-oxonon-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 39)

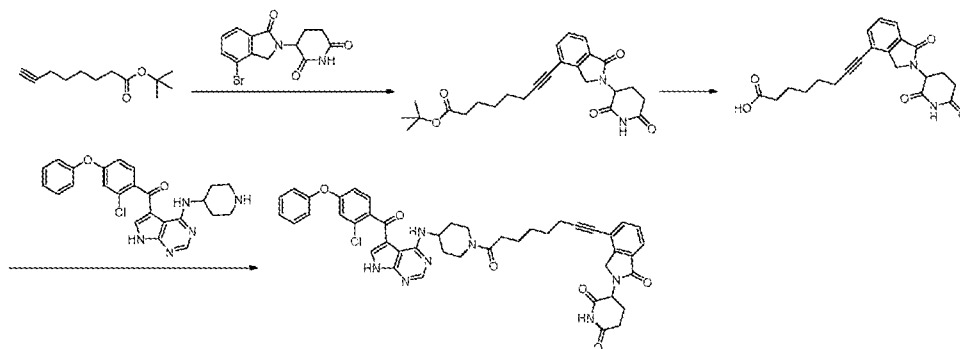


35 El compuesto de referencia 39 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 35.

LC/MS: 825.5 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (br, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.63 - 1.36 (m, 8H), 1.29 - 1.21 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 40: Preparación de 3-(4-(8-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-8-oxooct-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto de referencia 40)

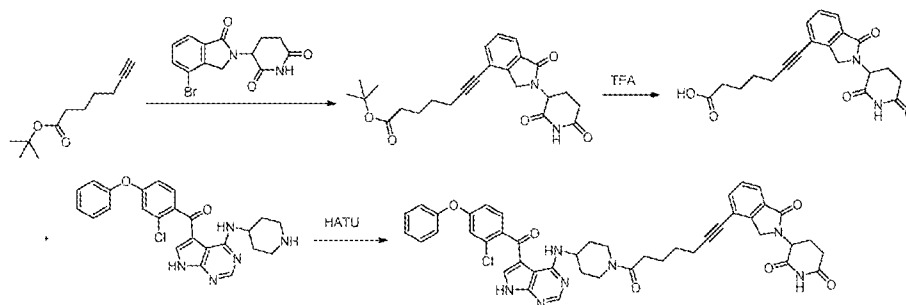


El compuesto de referencia 40 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 35.

LC/MS: 811.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (br, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.63 - 1.36 (m, 8H), 1.29 - 1.21 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 41: Preparación de 3-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxohept-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto de referencia 41)

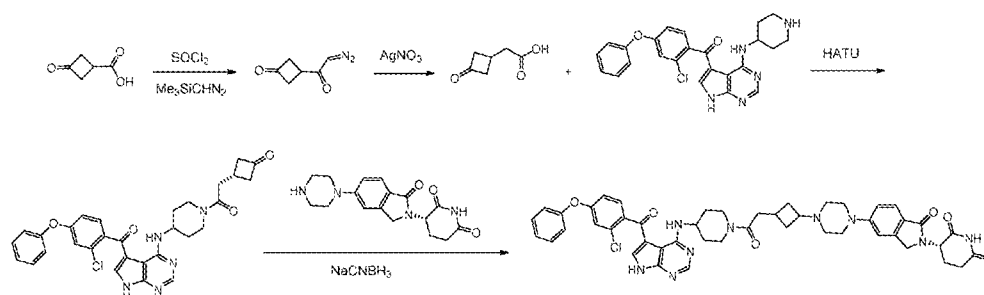


El compuesto de referencia 41 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el compuesto de referencia 35.

LC/MS: 798.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 11.1-10.9 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 42: Preparación de (S)-3-(5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 42)



Etapa 1: Preparación de 3-(2-diazoacetyl)ciclobutan-1-ona

A una solución de ácido 3-oxociclobutano-1-carboxílico (2 g, 17.54 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió SOCl_2 (3.84 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. A una solución del residuo en THF (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) se le añadió (diazometil)trimetilsilano (2 M en hexano, 17.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche y luego se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/EA = 2:1) para obtener el compuesto del título (1.6 g, rendimiento del 52.8 %) como un aceite amarillo. LC/MS: 139.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-oxociclobutil)acético

A una solución de 3-(2-diazoacetyl)ciclobutan-1-ona (1.6 g, 9.27 mmol) en THF (30 mL) y agua (15 mL) se le añadió AgNO_3 (1.87 g, 11.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó al vacío para eliminar el THF. La fase acuosa se extrajo con EA (20 mL $\times$ 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (1.0 g, rendimiento del 76.4 %) como un aceite amarillo. LC/MS: 127.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 3: Preparación de 3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-ona

Una solución de ácido 2-(3-oxociclobutil)acético (50 mg, 90 % de pureza, 0.35 mmol), (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (207.8 mg, 0.43 mmol), HATU (177.9 mg, 0.47 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (75.6 mg, 0.59 mmol) y DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM (1:10) para obtener el compuesto del título (100 mg, 51 %). LC/MS: 557.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Preparación de (S)-3-(5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

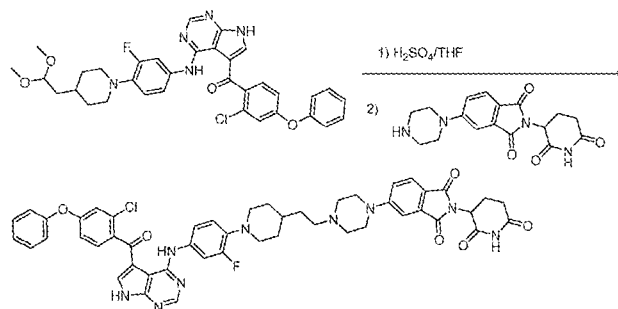
Una solución de 3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-ona (100 mg, 0.18 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (87.5 mg, 0.18 mmol) y cianoborohidruro de sodio (21.6 mg, 0.36 mmol) en DMF/MeOH/HOAc (16 mL, 5:10:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (40 mg, 25.6 %). LC/MS: 869.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.37 - 4.13 (m, 4H), 4.00 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.71-3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.13 (m, 4H), 3.06 - 2.85 (m, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.13 - 1.89 (m, 5H), 1.51 (br, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 43: Preparación de 5-(4-(3-(2-((R)-3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 43)

El compuesto de referencia 43 se preparó utilizando el mismo método que se describe en la preparación del compuesto de referencia 42. LC/MS: 884.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.81 - 12.75 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 5H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.79 - 3.35 (m, 8H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.46 - 2.08 (m, 9H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (M, 1H).

Ejemplo de referencia 44: Preparación de 5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 44)



Etapa 1: Preparación de 2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetaldehído

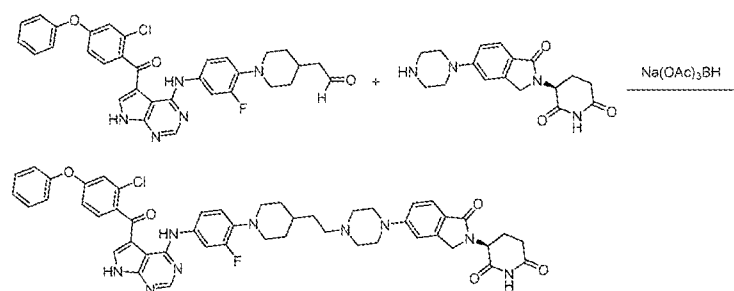
Una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-((4-(2,2-dimetoxietil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (250 mg, 0.4 mmol) en THF/H₂SO₄ (10 % acuoso) (30 mL, THF/H₂SO₄ = 1/1) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 10 con solución de hidróxido de sodio (2 M) y se extrajo con EtOAc (15 mL × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (200 mg, 82 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 583 [M+1]⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

Una solución de 2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetaldehído (100 mg, 0.17 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (64 mg, 0.17 mmol), TEA (52 mg, 0.51 mmol) y MgSO₄ (408 mg, 3.4 mmol) en DCM (20 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg, 0.34 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (50 mg, 32 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 910.4 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.06 (br, 1H), 11.12 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.18 (m, 6H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 7H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.55 - 1.3.0 (m, 5H), 1.28 - 1.20 (m, 1H).

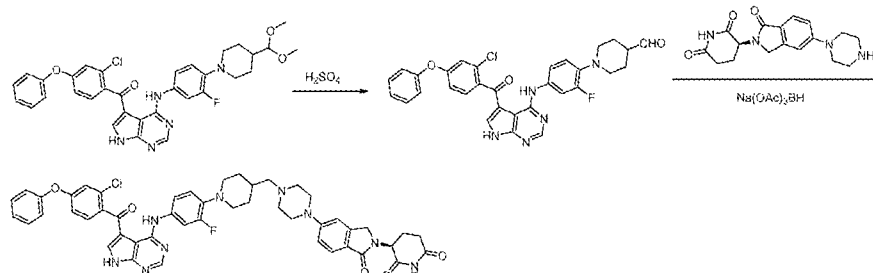
Ejemplo de referencia 45: Preparación de (S)-3-(5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 45)



Una solución de 2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetaldehído (100 mg, 0.17 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (83 mg, 0.17 mmol), TEA (52 mg, 0.51 mmol) y MgSO₄ (408 mg, 3.4 mmol) en DCM (20 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg, 0.34 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (30 mg, 17.6 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 896.4 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.06 (br, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 7.12 - 7.02 (m, 4H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.19 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 7H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.25 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.30 (m, 5H), 1.25 - 1.15 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 46: Preparación de (S)-3-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto de referencia 46)



5 Etapa 1: Preparación de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldehído

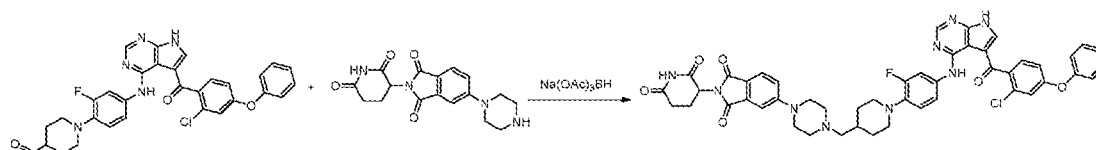
Una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-((4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (200 mg, 0.32 mmol) en THF/H₂SO₄ (10 % ac.) (20 mL, 1:1) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 10 con solución de hidróxido de sodio (2 M) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el producto deseado (150 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 570.1 [M+1]⁺.

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 0.12 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 0.12 mmol), TEA (24 mg, 0.24 mmol) y MgSO₄ (289 mg, 2.4 mmol) en DCM (10 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.3 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. La capa orgánica se lavó con agua, se extrajo con DCM (50 mL) para obtener el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (PE:EA = 5:1) para obtener el producto deseado (20 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 882.0 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.05 (br, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.39 - 7.14 (m, 5H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 5.05 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 6H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 2.26 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 3H).

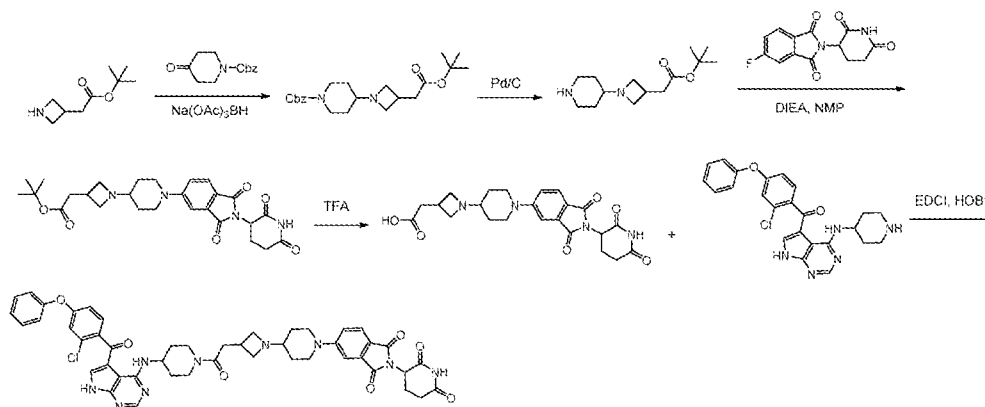
Ejemplo de referencia 47: Preparación de 5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 47)



Una solución de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 0.12 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (45 mg, 0.12 mmol), TEA (24 mg, 0.24 mmol) y MgSO₄ (289 mg, 2.4 mmol) en DCM (10 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.3 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (20 mg, 18 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 898.1 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.05 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 4H), 1.39 - 1.22 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 48: Preparación de 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)azetidin-1-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto de referencia 48)



5 Etapa 1: Preparación de 4-(3-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)azetidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 2-(azetidin-3-il)acetato de tert-butilo (200 mg, 0.96 mmol) en DCM (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (194 mg, 1.92 mmol), MgSO₄ (300 mg) y formiato de [3-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]metilo (224 mg, 0.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir NaBH(OAc)₃ lentamente (406 mg, 1.92 mmol) (0.5 eq. cada 30 minutos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM = 1: 10) para obtener el producto deseado (255 mg, 68.37 %) como un aceite incoloro. LC/MS: 388.8 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 2-(1-(piperidin-4-il)azetidin-3-il)acetato de tert-butilo

A una solución de 2-[1-(1-{3-[(formiloxi)metil]fenil}piperidin-4-il)azetidin-3-il] acetato de tert-butilo (255 mg, 0.66 mmol) en MeOH (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (70 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ por 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión para obtener el producto deseado (160 mg, rendimiento = 95.3 %) como un sólido blanco. LC/MS: 255.1 [M+H]⁺.

20 Etapa 3: Preparación de 2-(1-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)azetidin-3-il) acetato de tert-butilo

A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona (140 mg, 0.55 mmol) en NMP (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 2-[1-(piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetato de tert-butilo (140 mg, 0.55 mmol) y DIEA (142 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (70 mg, rendimiento = 25.4 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 510.8 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(1-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)azetidin-3-il)acético

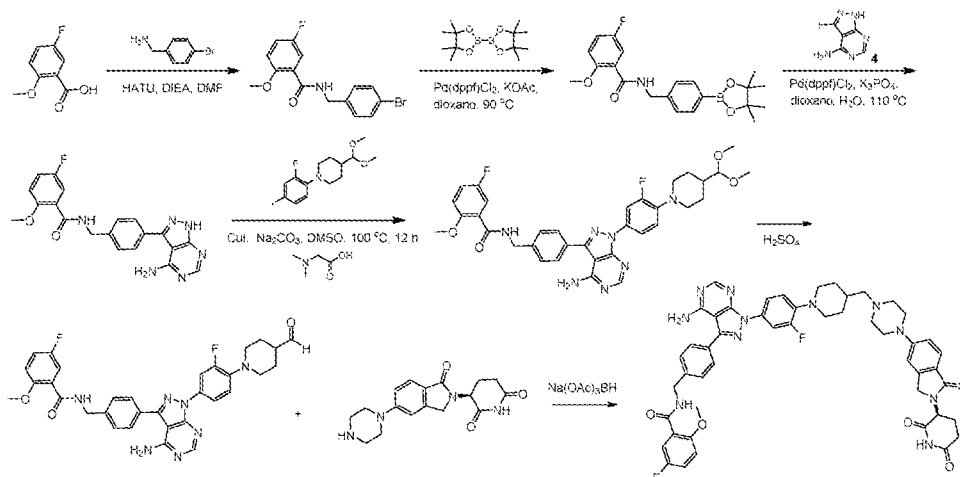
30 Una solución de 2-(1-[1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il]piperidin-4-il)azetidin-3-il)acetato de tert-butilo (70 mg, 0.14 mmol) en TFA/DCM (1:5, 6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para obtener el producto crudo (80 mg, crudo). LC/MS: 455.1 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de 5-(4-(3-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)azetidin-1-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

35 A una solución de ácido (1-[1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il]piperidin-4-il)azetidin-3-il)acético (70 mg, crudo, 0.14 mmol) en DMF (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió HOBT (22 mg, 0.156 mmol), EDCI (30 mg, 0.156 mmol), NMM (53 mg, 0.52 mmol) y clorhidrato de N-[5-[(2-cloro-4-fenoxifenil)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]piperidin-4-amina (63 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (30 mg, rendimiento = 24.2 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 884.1 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).

Ejemplo 49: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 49)



10 Etapa 1: Preparación de N-(4-bromobencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico (30 g, 176 mmol, 1.0 eq.), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (80.5 g, 212 mmol, 1.2 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (45.6 g, 353 mmol, 2 eq.) en N,N-dimetilformamida (300 mL) se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió (4-bromofenil)metanamina (32.8 g, 176 mmol, 1.0 eq.) a la solución y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La solución se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20 % - 30 % en éter de petróleo como eluyente para obtener el compuesto deseado (56 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (br s, 1H), 7.94 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5-fluoro-2-metoxi-N-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida

A una solución de N-[(4-bromofenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (46 g, 136 mmol, 1.0 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (51.8 g, 204 mmol, 1.5 eq.) en dioxano (500 mL) se le añadió acetato de potasio (26.7 g, 272 mmol, 2.0 eq.) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (9.95 g, 13.6 mmol, 0.1 eq.). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. La solución se vertió en agua (2 L) y se extrajo con acetato de etilo (1 L $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 L), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20 % - 30 % en éter de petróleo como eluyente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (200 mL), se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (50 g, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco. LC/MS: 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Preparación de N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una mezcla de 5-fluoro-2-metoxi-N-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida (10.0 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6.78 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (3.80 g, 5.19 mmol, 0.2 eq.), fosfato de potasio (16.5 g, 77.9 mmol, 3.0 eq.) en dioxano (200 mL) y agua (40 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 60 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (1 L) y agua (1 L). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con acetonitrilo (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) secuencialmente. El sólido se recogió y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (6.0 g, rendimiento del 59 %) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS: 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

13.59 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

Etapla 4: Preparación de N-[[4-(4-amino-1-[4-(4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-fluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

- 5 A una solución de N-[[4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (12.0 g, 30.6 mmol, 1.0 eq.) y 4-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)piperidina (11.6 g, 30.6 mmol, 1.0 eq.) en dimetilsulfóxido (150 mL) se le añadió yoduro de cobre (3.24 g, 17.0 mmol, 0.55 eq.), ácido 2-(dimetilamino)acético (3.50 g, 33.98 mmol, 1.1 eq.) y carbonato de sodio (7.20 g, 68.0 mmol, 2.2 eq.). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (800 mL) y agua (2.0 L). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (700 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo (15 g). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (420 mL) con reflujo y la solución se enfrió a temperatura ambiente y luego se mantuvo en refrigerador (~5 °C) durante 48 h. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con acetato de etilo frío (20 mL) para obtener el producto puro (5.28 g). El líquido madre se concentró y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo (100 mL) para obtener otra cosecha de producto puro (1.7 g) (total 6.98 g, rendimiento del 36 %) como un sólido gris. LC/MS: 644.2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.69 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 2H).

Etapla 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

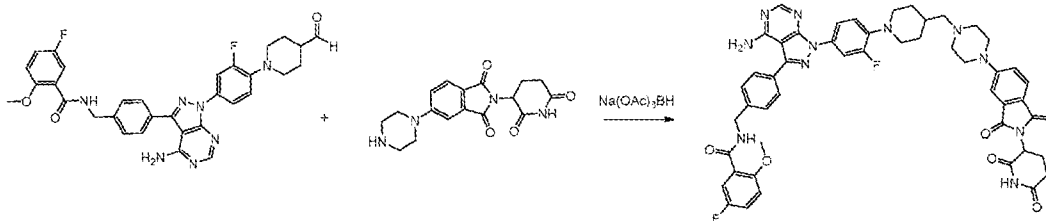
- 25 Una solución de N-(4-(4-amino-1-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (1.03 g, 1.60 mmol) en THF (20 mL) y H₂SO₄ (2 M, 20 mL) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), se ajustó el pH a 8 con hidróxido de sodio acuoso gota a gota (2 M). La capa orgánica se evaporó al vacío para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (900 mg, rendimiento del 96 %). LC/MS: 598.1 [M+1]⁺.

- 30 Etapla 6: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 35 Una solución de N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (900 mg, 1.51 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (1.46 g, 3.02 mmol) y trietilamina (325 mg, 3.21 mmol) en DCM (60 mL) se agitó al aire a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (956 mg, 4.53 mmol) a la solución a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se dividió entre agua (50 mL) y DCM (60 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El producto crudo se trituró con MeOH para obtener el producto como un sólido blanco (1.0 g, 1.10 mmol, rendimiento del 73 %). LC/MS: 910.4 [M+1]⁺.

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.30 (br s, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 5H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.66 (m, 4H), 1.38 - 1.25 (m, 2H).

Ejemplo 50: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 50)

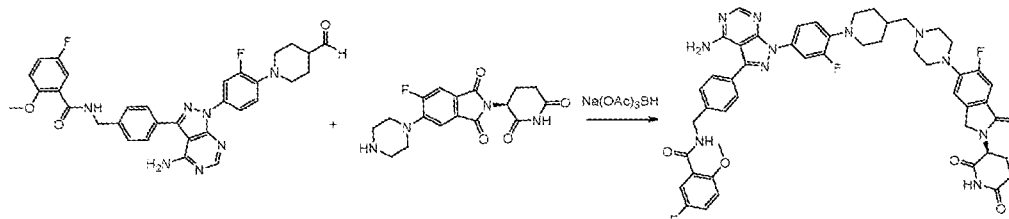


- 50 Una solución de N-[[4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (60 mg, 0.1 mmol), clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)

isoindolina-1,3-diona (57 mg, 0.15 mmol) y trietilamina (30 mg, 0.3 mmol) en DCM (5.0 mL) se agitó al aire a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0.25 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (31.8 mg, 0.034 mmol, rendimiento del 34 %). LC/MS: 924 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 11.12 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.92 (t, J=6.2, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (dd, J=14.0, 2.4, 1H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=19.5, 8.3 Hz, 3H), 7.53 (dd, J=9.2, 3.4 Hz, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J=9.2, 4.3 Hz, 2H), 5.11 (dd, J=13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.92 (m, 8H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (d, J=10.4, 2H), 3.14-3.22 (m, 3H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.78 (t, J=11.6 Hz, 2H), 1.85-2.06 (m, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H).

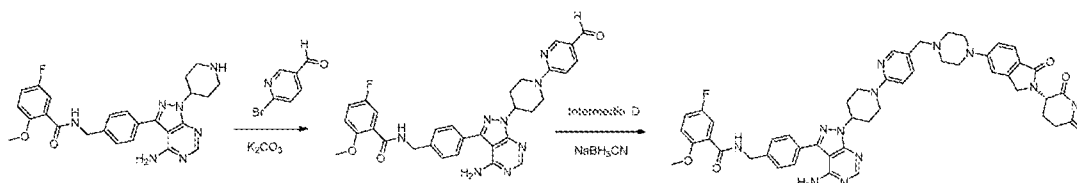
Ejemplo 51: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 51)



Una solución de N-[(4-(4-amino-1-[3-fluoro-4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (60 mg, 0.1 mmol), ácido (S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona bencenosulfónico (76 mg, 0.15 mmol) y trietilamina (30 mg, 0.3 mmol) en DCM (5.0 mL) se agitó al aire a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0.25 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (29.7 mg, 0.032 mmol, rendimiento del 32 %). LC/MS: 927 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 11.01 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95-8.20 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.04 (m, 4H), 5.10 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.34 (m, 3H), 3.92 (m, 5H), 3.46 (m, 3H), 3.15 - 3.35 (m, 6H), 2.85 - 2.96 (m, 2H), 2.70 - 2.79 (m, 3H), 2.11 - 1.69 (m, 6H).

Ejemplo 52: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 52)



Etapla 1: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

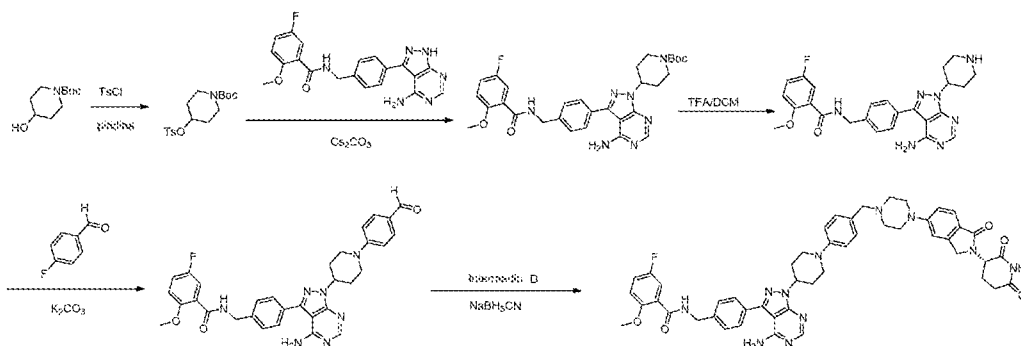
A una solución de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (200 mg, 0.42 mmol) en DMF (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 6-bromonicotinaldehído (156 mg, 0.84 mmol) y K₂CO₃ (116 mg, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (100 mg, 41.0 %). LC/MS: 581.0 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Se añadió ácido (S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona bencenosulfónico (63 mg, 0.13 mmol) y Et₃N (13 mg, 0.13 mmol) a MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadieron N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (75 mg, 0.13 mmol) en DCM (4 mL), HOAc (155 mg, 2.58 mmol) y NaBH₃CN (32 mg, 0.52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detuvo agregando agua (10 mL) y se extrajo con EA (15 mL × 3). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (ACN (15-30 %) en agua (0.1 % de FA)) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. (16 mg, 13 %). LC/MS: 893 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.98 - 10.91 (m, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 5H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 5H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 3H).

Ejemplo 53: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 53)



Etapas 1: Preparación de 4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2 g, 9.94 mmol) en piridina (20 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió TsCl (2.27 g, 11.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 3:1) para obtener el producto deseado (2.2 g, 62 %). LC/MS: 377.8 [M+Na]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.2 g, 6.19 mmol) en DMF (2 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió Cs₂CO₃ (4.03 g, 12.38 mmol) y N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (2.43 g, 6.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (75 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (2.5 g, 70 %). LC/MS: 575.8 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de 4-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.5 g, 4.34 mmol) en TFA/DCM (1:5, 30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM (100 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (1.5 g, 72 %). LC/MS: 476.0 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-formilfenil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-({4-[4-amino-1-(piperidin-4-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil}metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (700 mg, 1.47 mmol) en DMF (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 4-fluorobenzaldehído (365 mg, 2.94 mmol) y K₂CO₃ (406 mg, 2.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100

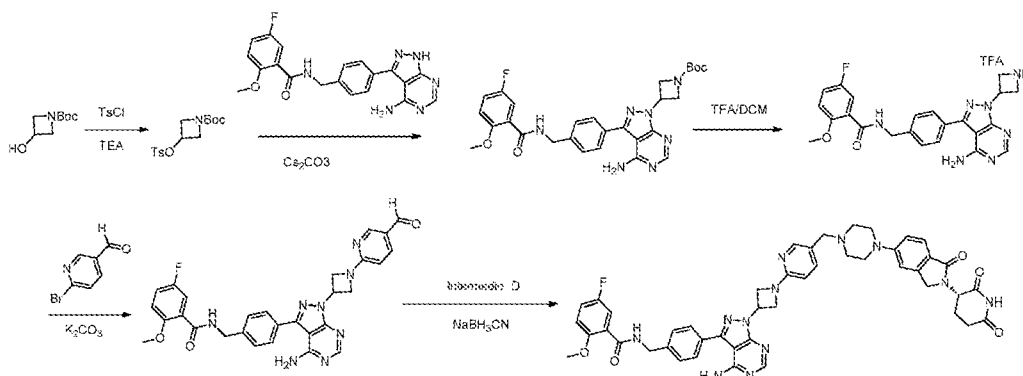
°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (300 mg, 35 %). LC/MS: 580.0 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 5: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Se añadió ácido (S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona bencenosulfónico (71 mg, 0.15 mmol) y Et₃N (15 mg, 0.15 mmol) a MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadió N-(4-(4-amino-1-(1-(4-formilfenil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (85 mg, 0.15 mmol) en DCM (4 mL), HOAc (176 mg, 2.93 mmol) y NaBH₃CN (37 mg, 0.59 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detuvo añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 × 15 mL). La capa orgánica se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [ACN (20-40 %) en agua (0.1 % de FA)] para obtener el producto deseado como un sólido blanco (26 mg, 19 %). LC/MS: 892 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 3H), 7.10 - 6.94 (m, 4H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.35 - 4.10 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 3.15 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 3H).

Ejemplo 54: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)azetidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 54)



- 25 Etapa 1: Preparación de 3-(tosiloxi)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se agitó una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de tert-butilo (1270 mg, 7.33 mmol), Et₃N (1113 mg, 11.00 mmol) y TsCl (1677 mg, 8.80 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La reacción se detuvo agregando agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 9/1) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (2.4 g, 100 %). LC/MS: 328 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una suspensión de 3-(tosiloxi)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (667 mg, 2.04 mmol), N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (800 mg, 2.04 mmol) y Cs₂CO₃ (1993 mg, 6.12 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se detuvo añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 97/3) para obtener el producto deseado como un sólido marrón claro (200 mg, 17.9 %). LC/MS: 548 [M+H]⁺.

- 40 Etapa 3: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(azetidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.36 mmol) en DCM/TFA (8 mL, 3:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco. (198 mg de sal de TFA, 100 %). LC/MS: 448 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

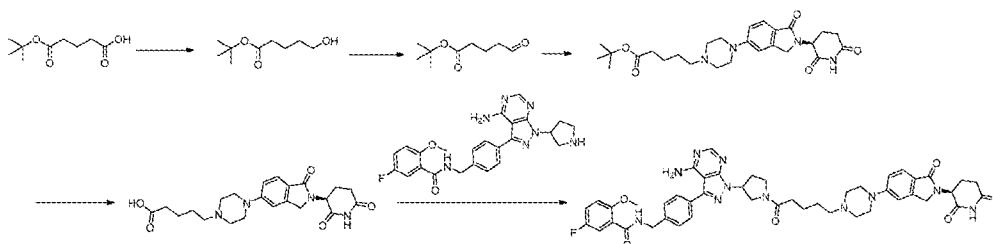
A una solución de N-(4-(4-amino-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (sal de TFA, 198 mg, 0.36 mmol) y 6-bromonicotinaldehído (136 mg, 0.73 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (151 mg, 1.11 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se detuvo agregando agua (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL $\times$ 3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 75/15) para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (100 mg, 50 %). LC/MS: 553 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Se añadió ácido (S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona bencenosulfónico (84 mg, 0.17 mmol) y Et_3N (17 mg, 0.17 mmol) a MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se añadieron N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (95 mg, 0.17 mmol) en DCM (4 mL), HOAc (206 mg, 3.44 mmol) y $NaBH_3CN$ (65 mg, 1.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detuvo añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con EA (15 mL $\times$ 3). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [ACN (15-25 %) en agua (0.1 % de FA)] para obtener el producto deseado como un sólido blanco. (13.8 mg, 9.3 %). LC/MS: 865 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.55 - 4.37 (m, 4H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 5H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.97 - 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 55: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 55)



Etapa 1: Preparación de 5-hidroxipentanoato de tert-butilo

A una solución de ácido 5-(tert-butoxi)-5-oxopentanoico (3.00 g, 6.96 mmol) en THF seco (60 mL) enfriada a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (630 mg, 16.74 mmol). La solución se agitó hasta que la evolución de H_2 se detuvo y luego se añadió gota a gota $BF_3 \cdot OEt_2$ (2.71 g, 19.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó añadiendo H_2O (50 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EA (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera y luego se concentró al vacío para obtener un producto crudo (2.50 g, 90.0 %) como un aceite incoloro. LC/MS: 197.2 [M+Na]⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-oxopentanoato de tert-butilo

A una solución de 5-hidroxipentanoato de tert-butilo (500 mg, 2.87 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió PDC (1.62 g, 4.30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró la mezcla y se recogió el material filtrado. La torta de filtrado se lavó con DCM (20 mL). La solución combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 ~ 65 % de EA en PE) para obtener el producto deseado (200 mg, 40.5 %) como un aceite incoloro. LC/MS: 195.0 [M+Na]⁺.

Etapa 3: Preparación de (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo

A una solución de 5-oxopentanoato de tert-butilo (90 mg, 0.52 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (254 mg, 0.52 mmol) y NaOAc (51 mg, 0.63 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (66 mg, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se evaporó para obtener

un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 ~ 10 % de MeOH en DCM) para obtener el producto deseado (200 mg, rendimiento del 79.0 %). LC/MS: 484.9 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación del ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico

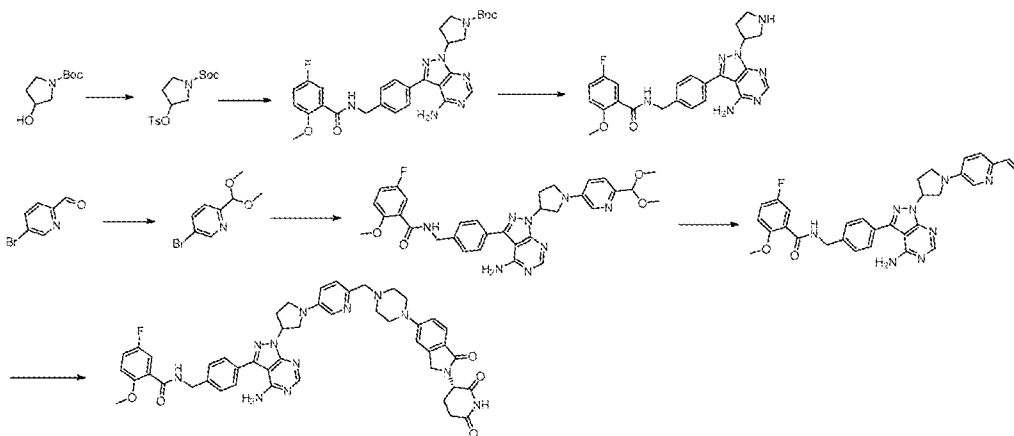
5 A una solución de (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo (200 mg, 0.41 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto deseado (170 mg, rendimiento del 96.1 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS: 428.9 [M+H]⁺.

Etapas 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

10 A una solución de ácido (S)-5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoico (177 mg, 0.41 mmol), N-(4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (191 mg, 0.41 mmol) y DIEA (160 mg, 1.24 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió HOBT (61 mg, 0.45 mmol) y EDCI (87 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se evaporó para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (20 ~ 22 % de ACN en H₂O (0.1 % de FA)) para obtener el producto deseado (25 mg, rendimiento del 6.64 %) como un sólido blanco. LC/MS: 872.6 [M+H]⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 8.87 - 8.26 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.34 (td, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.7, 7.8 Hz, 2H), 5.55 - 5.39 (m, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 4H), 3.87 - 3.56 (m, 3H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 6H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 4H).

25 **Ejemplo 56:** Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 58)



Etapas 1: Preparación de 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

30 A una solución de formiato de tert-butilo (3-hidroxipirrolidin-1-ilo) (5 g, 26.6 mmol) en piridina (50 mL) se le añadió TsCl (6.1 g, 31.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 3:1) para obtener el producto deseado (8 g, 87.9 %) como un sólido blanco. LC/MS: 364.0 [M+Na]⁺.

35 Etapas 2: Preparación de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

40 A una solución de (3-(((4-metilbenceno)sulfonil)oxi)pirrolidin-1-ilo) formiato de tert-butilo (2 g, 5.84 mmol) en DMF (20 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió N-[(4-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (2.3 g, 5.84 mmol) y Cs₂CO₃ (3.8 g, 11.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL) y luego se extrajo con EA (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida (10 % de MeOH en DCM) para obtener el producto deseado (2.3 g, 70.0 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 562.0 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 5 Una solución de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.3 g, 4.09 mmol) en TFA/DCM (24 mL, 5:1) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y luego se extrajo con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (1.2 g, 63.6 %) como un sólido marrón. LC/MS: 462.0 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de 5-bromo-2-(dimetoximetil)piridina

- 15 A una solución de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (1 g, 5.37 mmol) en MeOH (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió trimetoximetano (1.71 g, 16.13 mmol) y TsOH (278 mg, 1.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10:1) para obtener el producto deseado (600 mg, 48.1 %). LC/MS: 232.0 [M+H]⁺.

Etapas 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(dimetoximetil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 20 A una solución de N-({4-[4-amino-1-(pirrolidin-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil}metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (160 mg, 0.35 mmol) en tolueno (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 5-bromo-2-(dimetoximetil)piridina (123 mg, 0.53 mmol), BINAP (130 mg, 0.21 mmol), t-BuONa (67 mg, 0.7 mmol) y Pd₂(dba)₃ (96 mg, 0.105 mmol) bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (60 mg, 28.2 %). LC/MS: 635.0 [M+H]⁺.

Etapas 6: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-formilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

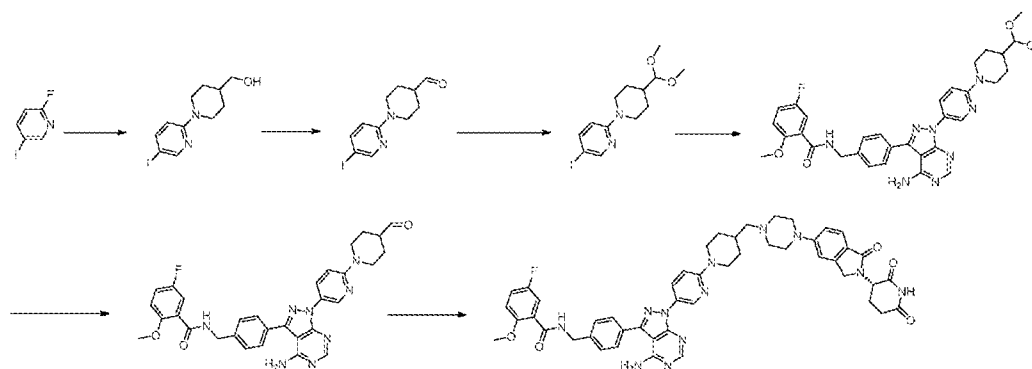
- 30 A una solución de N-([4-(4-amino-1-{1-[5-(dimetoximetil)piridin-2-il]piperidin-4-il}pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (55 mg, 0.09 mmol) en THF (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió HCl (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en H₂O (20 mL), pH ajustado a 7-8 con solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (21 mg, 41.1 %). LC/MS: 566.9 [M+H]⁺.

- 35 Etapas 7: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 40 A una solución de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-formilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (21 mg, 0.03 mmol) en MeOH/DMF/HOAc (5 mL, 2:1:0.02) se le añadió TEA (7.5 mg, 0.04 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (21.66 mg, 0.04 mmol) y NaBH₃CN (6.99 mg, 0.11 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo agua (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/H₂O (0.1 % FA), 10 - 40 %) para obtener el compuesto deseado (3 mg, 9.2 %). LC/MS: 879.6 [M+H]⁺.

- 45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 9.8 Hz, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 6.93 (m, 3H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 4H), 3.29 - 3.25 (m, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 6H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H).

- 50 **Ejemplo 57:** Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 59)



Etapa 1: Preparación de (1-(5-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)metanol

A una solución de 2-fluoro-5-yodopiridina (2 g, 9.0 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (1.2 g, 10.8 mmol) en DMF (50 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió carbonato de potasio (3.7 g, 27.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un producto crudo que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1-1:1) para obtener el producto deseado (2 g, 69.8 %) como un sólido blanco. LC/MS: 319.0 [M+1]⁺.

Etapa 2: Preparación de 1-(5-yodopiridin-2-il)piperidina-4-carbaldehído

A una solución de [1-(5-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il]metanol (1 g, 3.1 mmol) en DCM (50 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió peryodinato de Dess-Martin (2.0 g, 4.6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ (2 M), extraído con DCM (200 mL), secado sobre sulfato de sodio y evaporado al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA=10:1-1:1) para obtener el producto deseado (0.7 g, 70.9 %) como un sólido blanco. LC/MS: 317.0 [M+1]⁺.

Etapa 3: Preparación de 2-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-5-yodopiridina

A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)piperidina-4-carbaldehído (700 mg, 2.2 mmol) en trimetoximetano (15 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió TsOH (40 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10: 1-1: 1) para obtener el producto deseado (0.6 g, 75.2 %) como un sólido blanco. LC/MS: 362.9 [M+1]⁺.

Etapa 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de 2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]-5-yodopiridina (100 mg, 0.3 mmol), N-[(4-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (108.3 mg, 0.3 mmol) y N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,2-diamina (39.3 mg, 0.3 mmol) en DMF (10 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió yoduro de cobre (I) (52.6 mg, 0.3 mmol) y carbonato de cesio (269.8 mg, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100: 1 - 10: 1) para obtener el producto deseado (20 mg, 11.5 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 627.0 [M+1]⁺.

Etapa 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(4-(formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de N-[(4-{4-amino-1-(6-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (15 mg, 0.023 mmol) en THF/H₂SO₄ (2N) (5 mL, 1:1) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EA (100 mL), se neutralizó con NaOH (2 M), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el producto deseado (10 mg, 71.9 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 581.0 [M+1]⁺.

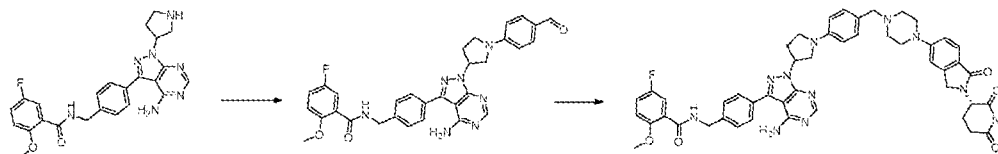
Etapa 6: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindo lin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-[(4-{4-amino-1-(6-(4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il}pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (15 mg, 0.025 mmol), (3S)-3-[1-oxo-5-(piperazin-1-il)-3H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona (8.47 mg, 0.025 mmol) y ácido acético (62 mg, 0.52 mmol) en CH₃OH/DMF (2 mL, 1:1) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 60 °C se le añadió trietilamina (13.05 mg, 0.13 mmol) y NaBH₃CN (8.11 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EA (50 mL) y se lavó con agua (10 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato

de sodio y se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (5 mg, 21.7 %) como un sólido blanco. LC/MS: 893.0 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 6.61 - 6.49 (m, 3H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 7H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.73 (m, 4H), 1.34 - 1.05 (m, 2H).

Ejemplo 58: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 60)



Etapas 1: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-formilfenil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

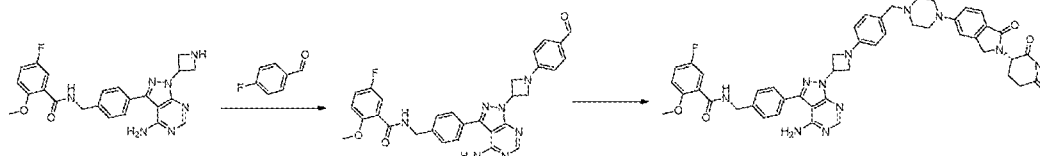
A una solución de N-({4-[4-amino-1-(pirrolidin-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil}metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (300 mg, 0.65 mmol) en DMSO (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 4-fluorobenzaldehído (121 mg, 0.98 mmol) y K₂CO₃ (180 mg, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (100 mg, 27.2 %). LC/MS: 566.0 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-({4-[4-amino-1-(1-(4-formilfenil)pirrolidin-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil}metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (100 mg, 0.18 mmol) en MeOH/DMF/HOAc (12 mL, 2: 1: 0.06) agitada a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (86 mg, 0.18 mmol), Et₃N (36 mg, 0.36 mmol) y NaBH₃CN (45 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (19 mg, 12.2 %). LC/MS: 900.0 [M+Na]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 10.95 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0 Hz 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 5H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 5H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 1H).

Ejemplo 59: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)azetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 61)



Etapas 1: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-formilfenil)azetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

La mezcla de N-(4-(4-amino-1-(azetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (60 mg, 0.13 mmol), 4-fluorobenzaldehído (25 mg, 0.20 mmol) y K₂CO₃ (56 mg, 0.41 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄ y se

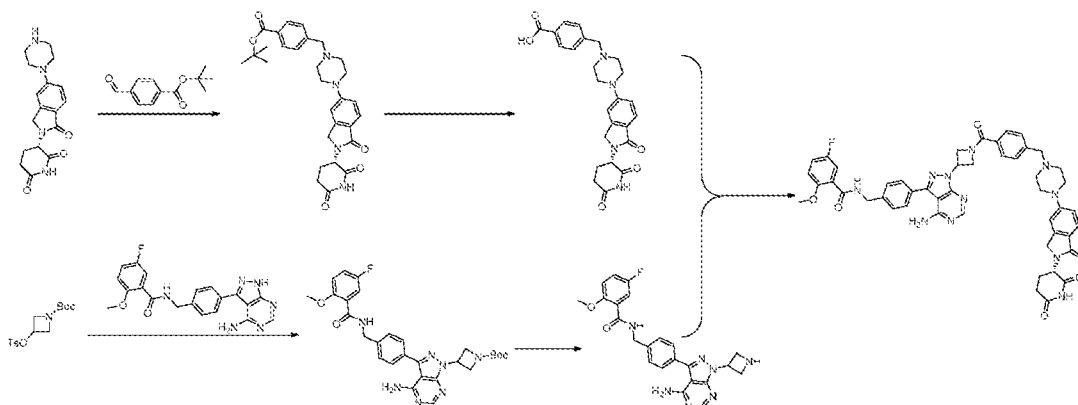
concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con DCM/MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (20 mg, 80 % de pureza, 21.6 % de rendimiento). LC/MS: 552.7 [M+H]⁺.

5 Etapa 2: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindol-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)azetidín-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-(4-(4-amino-1-(1-(4-formilfenil)azetidín-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (20 mg, 80 % de pureza, 0.029 mmol) en MeOH/DMF (2:1, 3 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (22 mg, 0.045 mmol) y Et₃N (7 mg, 0.069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó AcOH (0.1 mL) y NaBH₃CN (4 mg, 0.064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua (4 mL) y se extrajo con EA (8 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (8 mg, 31.9 %). LC/MS: 864 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.33 - 8.20 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.16 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 5H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H).

20 **Ejemplo 60:** Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)azetidín-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 62)



25 Etapa 1: Preparación de (S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoato de tert-butilo

A una solución de (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0.2 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió TEA (41.51 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se añadió benzoato de tert-butil-4-formilo (42.38 mg, 0.2 mmol) y NaBH₃CN (38.74 mg, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (100 mg, 90 % de pureza, 86.7 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 519.1 [M+H]⁺.

35 Etapa 2: Preparación del ácido (S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoico

Una solución de (S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoato de tert-butilo (100 mg, 90 % de pureza, 0.17 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título (70 mg, 80 % de pureza, 69.5 %) como un aceite amarillo. LC/MS: 462.8 [M+H]⁺.

40 Etapa 3: Preparación de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de N-(4-(4-amino-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (500 mg, 1.27 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 3-(tosiloxi)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (502 mg, 1.52 mmol) y Cs₂CO₃ (1.24 g, 3.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se detuvo

añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (230 mg, 90 % de pureza, 29.7 %) como un aceite amarillo. LC/MS: 547.8 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

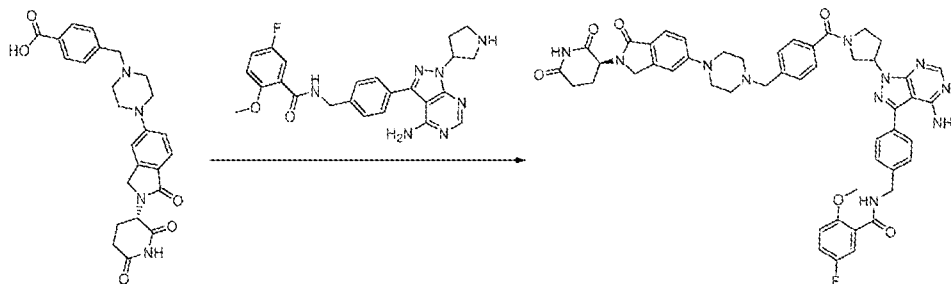
Una solución de 3-(4-amino-3-(4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (230 mg, 90 % de pureza, 0.4 mmol) en DCM (8 mL) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y luego se disolvió con DCM (20 mL).
10 La mezcla se ajustó a un pH de alrededor de 10 con solución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 60.3 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 448.1 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

15 A una solución de ácido 4-[(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isindol-5-il}piperazin-1-il)metil]benzoico (44 mg, 80 % de pureza, 0.07 mmol) en THF (5 mL) se le añadió N-[(4-{4-amino-1-(azetidin-3-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (33.9 mg, 0.07 mmol), 1-hidroxibenzotrizol (15.3 mg, 0.11 mmol), EDCI (21.8 mg, 0.11 mmol) y TEA (22.9 mg, 0.22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (15 mL) y se extrajo con DCM (10 mL × 3).
20 La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/H₂O (0.1), 10 - 40 %) para proporcionar el compuesto deseado (10 mg, 14.3 %) como un sólido blanco. LC/MS: 892.6 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz,) δ 10.95 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (td, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.72 (m, 2H), 4.66 - 4.49 (m, 4H), 4.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H).

Ejemplo 61: Preparación de (N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 63)

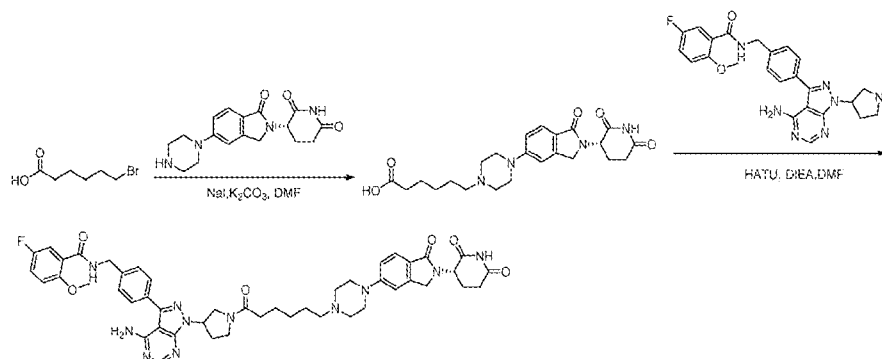


Etapa 1: Preparación de (N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

35 A una solución de ácido (S)-4-[(4-{2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il}piperazin-1-il)metil]benzoico (44 mg, 80 % de pureza, 0.07 mmol) en THF (5 mL) se le añadió N-(4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (34.9 mg, 0.07 mmol), 1-hidroxibenzotrizol (15.3 mg, 0.11 mmol), EDCI (21.8 mg, 0.11 mmol) y TEA (22.9 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/H₂O (0.1 % de FA), 10 - 40 %) para obtener el compuesto deseado (4 mg, 6.3 %). LC/MS: 906.5 [M+H]⁺.

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.75 - 7.28 (m, 11H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 5.62 - 5.35 (m, 1H), 5.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.72 (m, 6H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 4H), 2.90 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 1H).

Ejemplo 62: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 64)



5 Etapa 1: Preparación del ácido (S)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexanoico

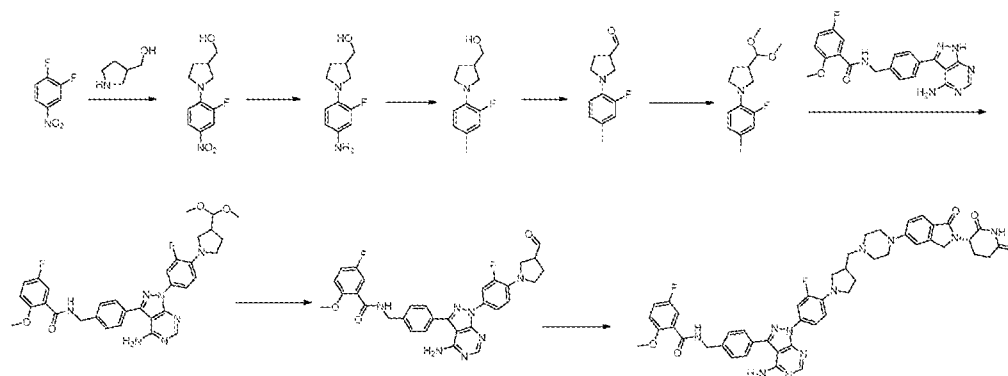
Una suspensión de ácido 6-bromohexanoico (100 mg, 0.51 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (168.3 mg, 0.51 mmol), K₂CO₃ (212.3 mg, 1.54 mmol) y KI (85.1 mg, 0.51 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EA (50 mL), se lavó con agua (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 10: 1) para obtener el producto deseado (50 mg, pureza = 90 %, rendimiento = 19.8 %) como un sólido blanco. LC/MS: 442.9 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

Una solución de ácido (S)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexanoico 50 mg, pureza = 90 %, N-(4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (69.9 mg, 0.15 mmol), HATU (86.4 mg, 0.23 mmol) y DIEA (58.7 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EA (50 mL), se lavó con agua (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (8 mg, 12.5 %) como un sólido blanco. LC/MS: 886.1 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 5.51 - 5.34 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 4.05 - 3.57 (m, 8H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 3H), 2.45 - 2.14 (m, 9H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 4H), 1.33 - 1.17 (m, 3H).

Ejemplo 63: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 65)



Etapa 1: Preparación de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il)metanol

A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzene (2 g, 12.57 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le añadió pirrolidin-3-ilmetanol (1.9 g, 13.83 mmol) y DIEA (4.9 g, 37.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3

horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1:1 para obtener el producto deseado (1.8 g, 59.6 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 241.1 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de (1-(4-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)metanol

- 5 A una solución de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il)metanol (1.8 g, 7.49 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (180 mg, 10 %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo H₂ a 1 atmósfera. Se filtró el catalizador. La solución se concentró al vacío para obtener el producto deseado (1.3 g, 82.5 %) como un aceite marrón. LC/MS: 211.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de (1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-il)metanol

- 10 A una solución de (1-(4-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)metanol (1.3 g, 6.1 mmol) en CH₃CN (30 mL) se le añadió 1.9 mL de HCl concentrado (1.9 mL), NaNO₂ (630 mg, 9.13 mmol, disueltos en 8 mL de H₂O) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se añadió KI (3.16 g, 19.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 3: 1 para obtener el producto deseado (1.5 g, 75.5 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 321.9 [M+H]⁺.
- 15

Etapa 4: Preparación de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-carbaldehído

- 20 A una solución de cloruro de oxalilo (1.19 g, 9.34 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió DMSO (1.46 g, 18.68 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego se añadió (1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-il)metanol (1.5 g, 4.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante los otros 15 minutos. Se añadió TEA (1.9 g, 18.68 mmol) a -78 °C. La mezcla final se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1: 1 para obtener el producto deseado (1.2 g, 80.5 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 319.8 [M+H]⁺.
- 25

Etapa 5: Preparación de 3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidina

- 30 A una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-carbaldehído (1.2 g, 3.76 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió trimetoximetano (600 mg, 5.46 mmol) y PTSA (97 mg, 1.36 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se lavó con solución de NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1:1 para obtener el producto deseado (720 mg, 41.9 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 365.8 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 6: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 40 A una solución de 3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidina (200 mg, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (429 mg, 1.09 mmol), Cs₂CO₃ (535 mg, 1.64 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (156 mg, 1.09 mmol) y CuI (104 mg, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 horas bajo atmósfera de Ar. Se filtró el sólido y se concentró la solución al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con DCM: MeOH = 10: 1 para obtener el producto deseado (100 mg, 60 % de pureza, 17.3 %) como un sólido blanco. LC/MS: 629.9 [M+H]⁺.

Etapa 7: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilpirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 45 A una solución de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (80 mg, 60 % de pureza, 0.076 mmol) en THF (2 mL) se le añadió H₂SO₄ (4 mL, 3 M en agua). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con EA (10 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío para obtener el producto deseado (40 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS: 584.2 [M+H]⁺.
- 50

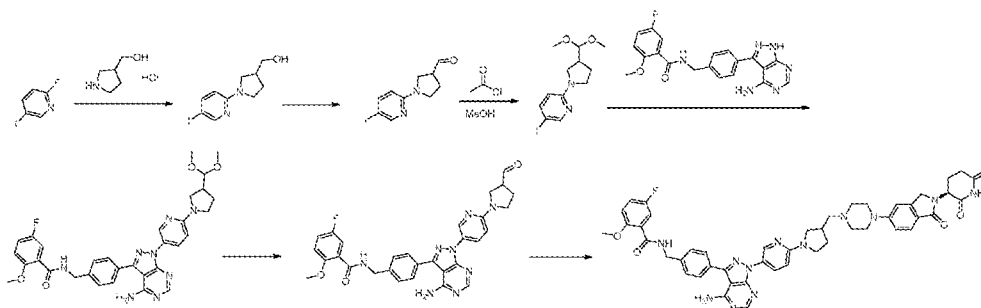
Etapa 8: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindol-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de ácido (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindol-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico (11.26 mg, 0.034 mmol) en DMF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le añadió TEA (0.2 mL). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se añadió N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilpirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (40 mg, crudo), HOAc (0.5 mL) y NaBH₃CN (21.55 mg, 0.343 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó añadiendo H₂O (10 mL) y se extrajo con EA (5 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con DCM:MeOH = 10: 1 para obtener el producto deseado (6.9 mg, 10.1 % para dos etapas) como un sólido blanco. LC/MS: 896.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 5H).

Ejemplo 64: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 66)



Etapas 1: Preparación de 1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol

A una solución de 2-fluoro-5-yodopiridina (2 g, 9 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió pirrolidin-3-ilmetanol (1.09 g, 10.8 mmol) y carbonato de potasio (3.73 g, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 5: 1 para obtener el producto deseado (2 g, 73.0 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 304.9 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidina-3-carbaldehído

A una solución de [1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanol (2 g, 6.6 mmol) en DCM (30 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4.2 g, 9.9 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (1.5 g, rendimiento del 75.7 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 302.9 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 2-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-5-yodopiridina

A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidina-3-carbaldehído (1.5 g, 5.0 mmol) en trimetoximetano (20 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió TsOH (90 mg, 0.5 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 5: 1 para obtener el producto deseado (500 mg, 28.0 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 348.9 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de 2-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-5-yodopiridina (120 mg, 0.34 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (135 mg, 0.34 mmol), Cs₂CO₃ (336.8 mg, 1.03 mmol), yoduro de cobre (I) (65.3 mg, 0.34 mmol) y N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,2-diamina (49.02 mg, 0.34 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 10 horas. El sólido se filtró y se lavó con DCM (10 mL × 3). La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con DCM: MeOH = 1:0 ~ 10:1 para obtener el producto deseado (20 mg, 9.4 %). LC/MS: 613.0 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-formilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

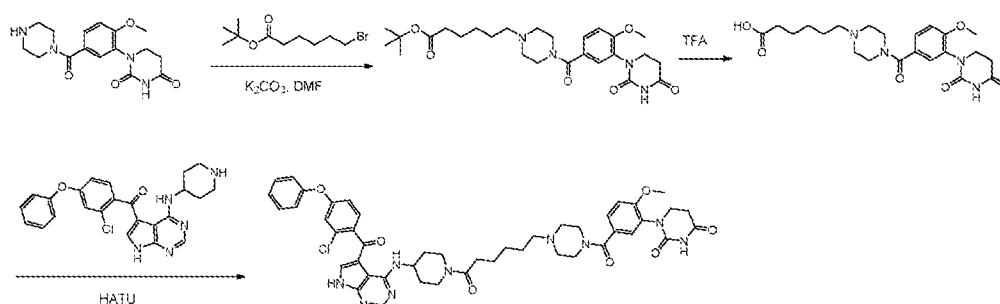
Una solución de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (15 mg, 0.025 mmol) en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1 mL, 1/3/2) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se neutralizó con NaOH (2 N). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 86.5 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 567.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindo lin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-formilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)encil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (12 mg, 0.02 mmol) en MeOH/DMF/HOAc (2 mL, 2:1:0.02) se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindol-1,3-diona (7 mg, 0.02 mmol), TEA (21.5 mg, 0.21 mmol) y NaBH_3CN (6.6 mg, 0.106 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó agregando agua (5 mL) y se extrajo con DCM (5 mL $\times$ 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1-10:1) para obtener el compuesto deseado (10 mg, 53.7 %). LC/MS: 878.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.07 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 6H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 65: Preparación de 1-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 71)



Etapa 1: Preparación de 6-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)hexanoato de tert-butilo

A una solución de 6-bromohexanoato de tert-butilo (200 mg, 0.8 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 1-(2-metoxi-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (392 mg, 0.88 mmol) y K_2CO_3 (336 mg, 2.4 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 17 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1: 2 para obtener el producto deseado (100 mg, 23 %). LC/MS: 502.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación del ácido 6-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)hexanoico

A una solución de 6-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)hexanoato de tert-butilo (100 mg, 0.2 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener el producto (80 mg, crudo). LC/MS: 446.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

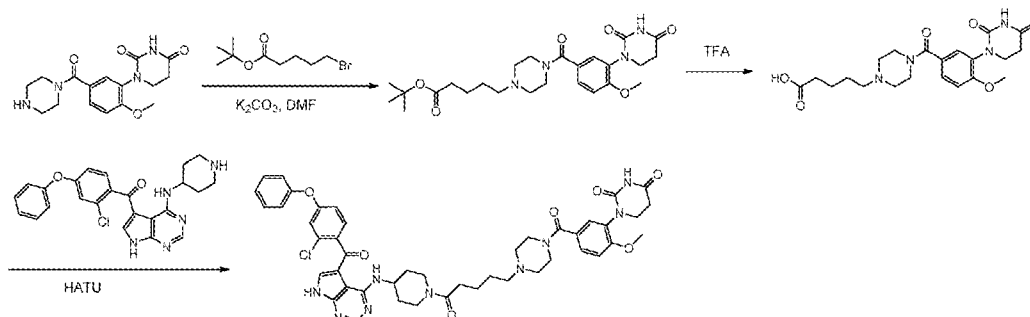
Etapa 3: Preparación de 1-(5-(4-(6-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-6-oxohexil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de ácido 6-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)hexanoico (80 mg, crudo) en DCM (5 mL) se le añadió HATU (102 mg, 0.27 mmol) y TEA (54 mg, 0.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (80 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con salmuera y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con DCM:MeOH = 10:1 para producir el producto deseado. (19,5 mg, 11 % para dos etapas). LC/MS: 876.1 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.40 - 4.48 (m, 1H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.87 (m, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.34 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 5H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 - 2.21 (m, 2H), 1.53 - 1.75 (m, 8H), 1.40 - 1.25 (m, 2H).

- 10 **Ejemplo de referencia 66:** Preparación de 1-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 72)



Etapas 1: Preparación de 5-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo

- 15 Una solución de 5-bromopentanoato de tert-butilo (380 mg, 1.60 mmol), 1-(2-metoxi-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1.07 g, 3.20 mmol), K₂CO₃ (1.11 g, 8.00 mmol), KI (266 mg, 1.60 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (130 mg, 17 %). LC/MS: 488.7 [M+H]⁺.
- 20

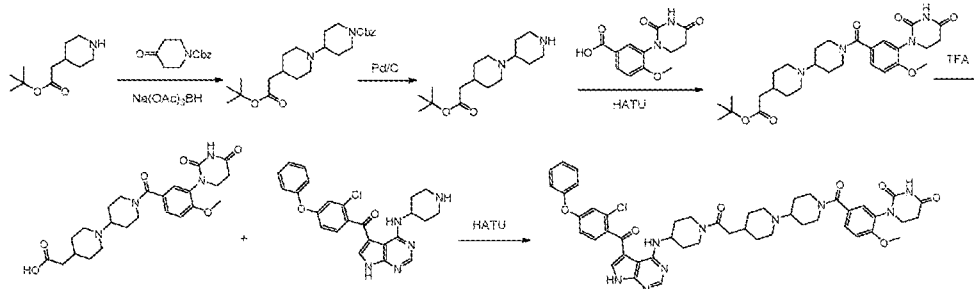
Etapas 2: Preparación del ácido 5-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)pentanoico

- 25 Una solución de 5-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)pentanoato de tert-butilo (130 mg, 0.27 mmol) en DCM (12 mL) y TFA (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (115 mg, 98 %). LC/MS: 432.8 [M+H]⁺

Etapas 3: Preparación de 1-(5-(4-(5-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-5-oxopentil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 30 Una solución de ácido 5-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)pentanoico (115 mg, 0.27 mmol), (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (133 mg, 0.30 mmol), HATU (154 mg, 0.41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (174 mg, 1.35 mmol) en MeOH/DMF (2:1, 15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 17 %). LC/MS: 862.1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (301 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 3H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.58 - 3.46 (m, 6H), 2.70 - 2.45 (m, 2H), 2.48 - 2.19 (m, 8H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.58 - 1.38 (m, 6H).
- 35

- 40 **Ejemplo de referencia 67:** Preparación de 1-(5-(4-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 73)



Etapa 1: Preparación de 4-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de bencilo

A una solución de 2-(piperidin-4-il)acetato de tert-butilo (500 mg, 2.51 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (584.8 mg, 2.51 mmol) y TEA (507 mg, 5.02 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió MgSO_4 (3 g, 25.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (1.3 g, 6.27 mmol) en porciones durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con DCM (20 mL $\times$ 2). La solución se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con $\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:10$ para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (850 mg, 80 % de pureza, 65.1 % de rendimiento). LC/MS: 417.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)acetato de tert-butilo

A una solución de 4-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de bencilo (850 mg, 80 % de pureza, 1.63 mmol) en t-BuOH seco (20 mL) se le añadió Pd/C (100 mg). La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche bajo atmósfera de H_2 . Se filtró el catalizador. La solución se concentró al vacío para obtener el producto del título (320 mg, 90 % de pureza, 62 %) como un sólido blanco. LC/MS: 227.1 $[\text{M}-55]^+$.

Etapa 3: Preparación de 2-(1'-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)acetato de tert-butilo

Una solución de 2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)acetato de tert-butilo (320 mg, 90 % de pureza, 1.02 mmol), ácido 3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoico (269 mg, 1.02 mmol), HATU (463.6 mg, 1.22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (197.4 mg, 1.53 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con $\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:10$ para obtener el compuesto del título (30 mg, 5.5 %) como un sólido blanco. LC/MS: 529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(1'-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)acético

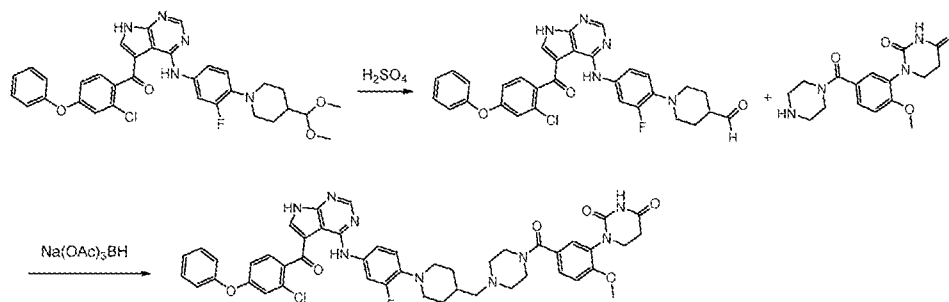
Una solución de 2-(1'-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)acetato de tert-butilo (30 mg, 0.056 mmol) en DCM (5 mL) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 89.3 % de pureza, 100 % de rendimiento). LC/MS: 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: Preparación de 1-(5-(4-(2-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Una solución de ácido 2-(1'-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)acético (30 mg, 0.056 mmol), (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (27.1 mg, 0.056 mmol), HATU (25.5 mg, 0.067 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 mg, 0.084 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con $\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:10$ para obtener el compuesto del título (15 mg, 29.4 %) como un sólido blanco. LC/MS: 901.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (br, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.16 - 1.83 (m, 8H), 1.72 - 1.31 (m, 8H), 1.27 - 1.20 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 68: Preparación de 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 74)



Etap 1: Preparación de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldeído

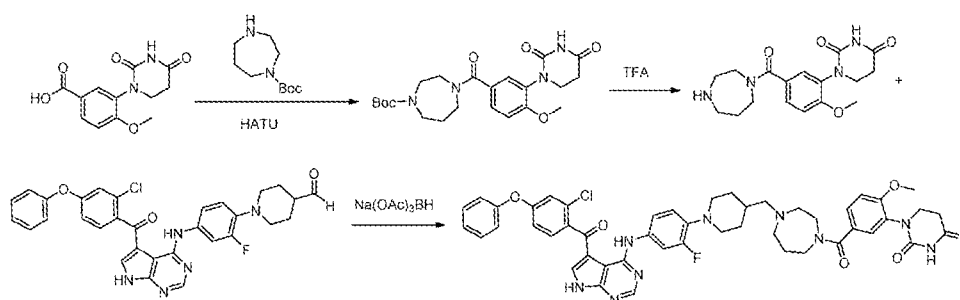
A una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-((4-(4-dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (200 mg, 0.33 mmol) en THF (5 mL) se le añadió ácido sulfúrico (2 M, 5 mL, 10 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Se añadió NaOH (1 M) para ajustar el pH = 9 y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto crudo (152 mg, 81 %). LC/MS: 569.6 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldeído (90 mg, 0.16 mmol), clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (53.1 mg, 0.16 mmol) y TEA (48.5 mg, 0.48 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió MgSO₄ (192 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)₃ (101.7 mg, 0.48 mmol) en porciones durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (40 mg, 98 % de pureza, 25 % de rendimiento). LC/MS: 885.4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (301 MHz, DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.12 (m, 7H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60 - 3.35 (m, 6H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.40 - 2.32 (m, 3H), 2.21 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 3H)

Ejemplo de referencia 69: Preparación de 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (Compuesto de referencia 75)



Etap 1: Preparación de 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de ácido 3-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-4-metoxibenzoico (500 mg, 1.89 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (862 mg, 2.268 mmol), DIEA (489 mg, 3.78 mmol) y (1,4-diazepan-1-il)formiato de tert-butilo (380 mg, 1.89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM = 1: 10) para obtener el producto deseado (1 g, 94.7 %), LC/MS: 391.2 [M-55]⁺.

Etap 2: Preparación de 1-(5-(1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

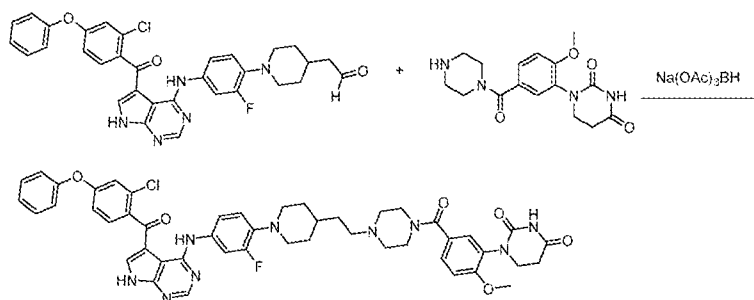
Una solución de (4-[[3-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-4-metoxifenil]carbonil]-1,4-diazepan-1-il)formiato de tert-butilo (1 g) en TFA/DCM (1:5, 12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (500 mg, 83.0 %), LC/MS: 347.1 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 1-(5-(4-((1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina-4-carbaldehído (80 mg, 0.14 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió 1-(5-(1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (97 mg, 0.28 mmol), Et₃N (28 mg, 0.28 mmol) y MgSO₄ (200 mg, 1.66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir NaBH(OAc)₃ (59 mg, 0.28 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1: 10) para obtener el producto deseado (80 mg, 63.5 %). LC/MS: 900.1 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.06 (br, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.14 (m, 6H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.78 - 2.55 (m, 8H), 2.49 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.30 - 1.25 (m, 2H).

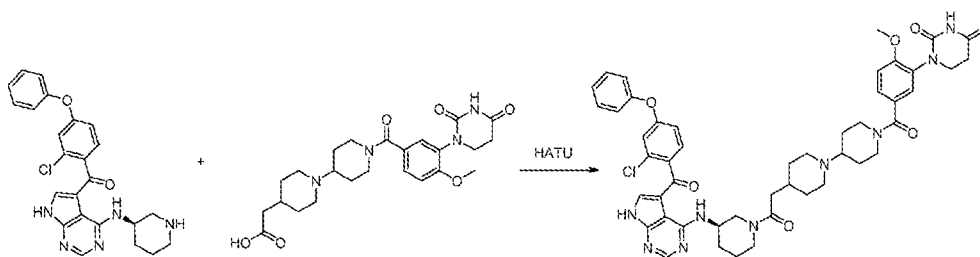
Ejemplo de referencia 70: Preparación de 1-(5-(4-(2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)etil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 76)



Una solución de 2-(1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetaldehído (140 mg, 0.24 mmol), 1-(2-metoxi-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (80 mg, 0.24 mmol), TEA (121 mg, 1.2 mmol) y MgSO₄ (408 mg, 3.4 mmol) en DCM (20 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (163 mg, 0.72 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para obtener el producto deseado (55 mg, 25 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 900.0 [M+1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13.06 (br, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.05 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 4H), 3.22 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 1.88 (m, 5H), 1.85 - 1.45 (m, 4H), 1.42 - 0.87 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 71: Preparación de (R)-1-(5-(4-(2-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 77)

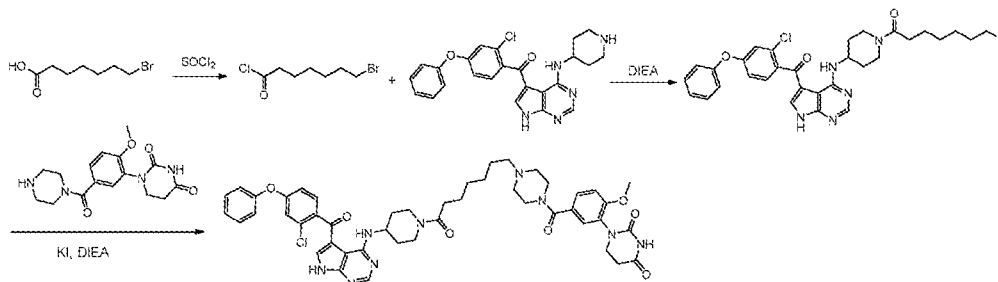


Etapa 1: Preparación de (R)-1-(5-(4-(2-(3-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)-2-oxoetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Una solución de ácido 2-(1'-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-4-il) acético (70 mg, 0.15 mmol), (R)-(2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il) metanona (84 mg, 0.15 mmol), HATU (86 mg, 0.23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (116 mg, 0.9 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se purificó mediante TLC preparativa con MeOH:DCM = 1:10 para obtener el compuesto del título (14 mg, 10 %) como un sólido blanco. LC/MS: 902.4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (301 MHz, DMSO) δ 12.86 (br, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.87 (br, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 5H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 3H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 1.70 (m, 10H), 1.67 - 1.46 (m, 6H), 1.19 - 1.15 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 72: Preparación de 1-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 78)



Etapa 1: Preparación de cloruro de 7-bromoheptanoilo

Una solución de ácido 7-bromoheptanoico (1 g, 4.8 mmol) en cloruro de tionilo (20 mL) se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener el producto deseado como un aceite marrón (1 g, 91 %). LC/MS: 223.0 [M+H]⁺ (tratado con MeOH).

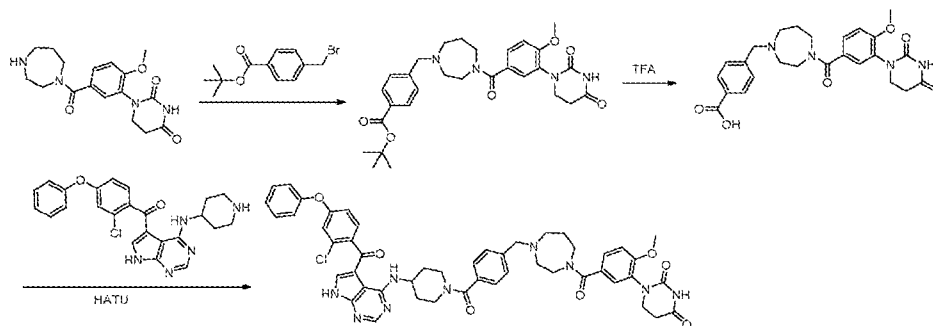
Etapa 2: Preparación de 7-bromo-1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)heptan-1-ona

A una solución de (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (106 mg, 0.22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (142.16 mg, 1.1 mmol) en ACN (10 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 7-bromoheptanoilo (50 mg, 0.22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (100:1-10:1) para proporcionar el compuesto deseado (60 mg, 41 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 637.9 [M+H]⁺. Etapa 3: Preparación de 1-(5-(4-(7-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-7-oxoheptil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 7-bromo-1-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) heptan-1-ona (60 mg, 0.09 mmol), 1-(2-metoxi-5-((piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1,3-diazinano (31.20 mg, 0.09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (36.33 mg, 0.28 mmol) en ACN (10 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió yoduro de potasio (3.1 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50:1-10:1) para obtener el producto (21.3 mg, 0.024 mmol, 26 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 890.3 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 4H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 3.22 - 2.93 (m, 4H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 4H), 1.43 - 1.24 (m, 7H).

Ejemplo de referencia 73: Preparación de 1-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)encil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 79)



Etapas: Preparación de 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)benzoato de tert-butilo

A una solución de 1-(5-(1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (80 mg, 0.23 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 4-(bromometil)benzoato de tert-butilo (69 mg, 0.25 mmol) y K_2CO_3 (64 mg, 0.46 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 17 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE:EA = 1:1 para obtener el producto deseado (72 mg, 58 %). LC/MS: 537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas: Preparación de ácido 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)benzoico

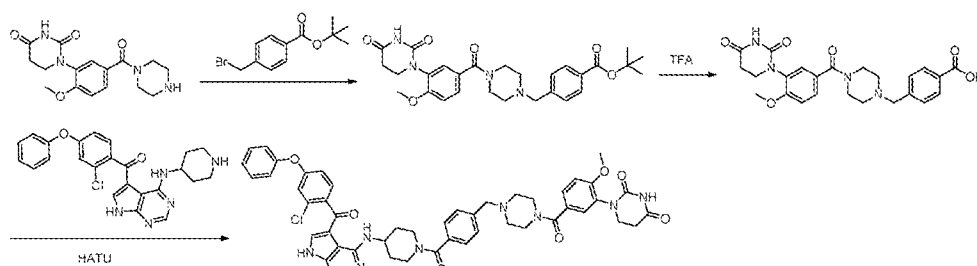
A una solución de 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)benzoato de tert-butilo (72 mg, 0.13 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el producto (80 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 481.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas: Preparación de 1-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)encil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de ácido 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)benzoico (80 mg, crudo) en DCM (5 mL) se le añadió HATU (114 mg, 0.3 mmol) y DIEA (97 mg, 0.75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (73 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con salmuera y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado. (25 mg, 21 % para dos etapas). LC/MS: 910.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.23 - 1.92 (m, 3H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 74: Preparación de 1-(5-(4-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carbonil)encil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto de referencia 80)



Etap 1: Preparación de 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)metil)benzoato de tert-butilo

Una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de tert-butilo (150 mg, 0.55 mmol), 1-(2-metoxi-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (548 mg, 1.7 mmol) y DIEA (213 mg, 1.8 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para obtener el producto (160 mg, 50 %) que se obtuvo como un sólido amarillo. LC/MS: 522.8 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación del ácido 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)metil)benzoico

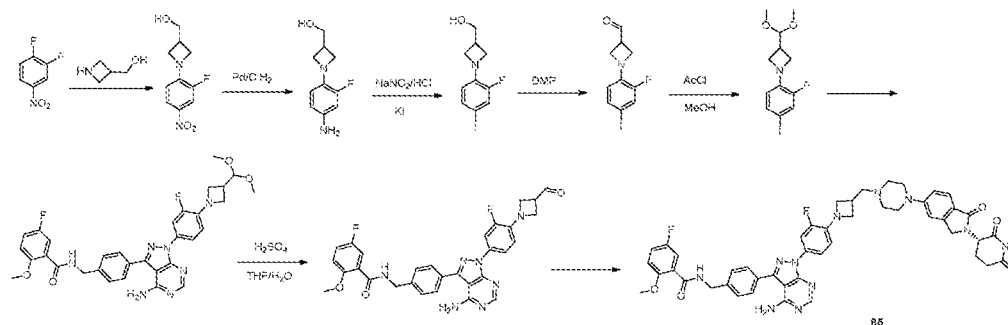
A una solución de 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)metil)benzoato de tert-butilo (160 mg) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo (180 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 466.7 [M+H]⁺.

Etap 3: Preparación de 1-(5-(4-(4-((5-(2-cloro-4-fenoxibenzoil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidina-1-carbonil)bencil)piperazina-1-carbonil)-2-metoxifenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Una solución de ácido 4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-4-metoxibenzoil)piperazin-1-il)metil)benzoico (83 mg, pureza: 70 %, 0.12 mmol), (2-cloro-4-fenoxifenil)(4-(piperidina-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)metanona (60 mg, 0.12 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol) y DIEA (48 mg, 0.37 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa para obtener el producto del título (24 mg, 22 %) como un sólido blanco. LC/MS: 895.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H).

Ejemplo 75: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidina-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 85)



Etap 1: Preparación de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)azetidina-3-il)metanol

La mezcla de 1,2-difluoro-4-nitrobenzene (2.0 g, 12.6 mmol), azetidina-3-ilmetanol (1.3 g, 15.1 mmol) y DIEA (4.9 g, 37.8 mmol) en ACN (15 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1: 1 para obtener el producto deseado (2.5 g, 88.1 %). LC/MS: 227.0 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de (1-(4-amino-2-fluorofenil)azetidina-3-il)metanol

A una solución de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)azetidín-3-il)metanol (2.5 g, 11.1 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd/C (0.25 g, 10 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ a 1 atmósfera durante la noche. El catalizador se filtró y la solución se concentró al vacío para obtener el producto (2 g, 91.8 %). LC/MS: 197.1 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: Preparación de (1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidín-3-il)metanol

10 A una solución de (1-(4-amino-2-fluorofenil)azetidín-3-il)metanol (2.0 g, 10.2 mmol) en ACN (40 mL) y HCl concentrado (3.5 mL) se le añadió una solución de NaNO₂ (0.91 g, 13.2 mmol) en agua (4 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se añadió gota a gota una solución de KI (4.3 g, 25.5 mmol) en agua (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 2:1 para obtener el producto deseado (1.0 g, 31.3 %). LC/MS: 308.0 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidina-3-carbaldehído

15 A una solución de (1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidín-3-il)metanol (1.0 g, 3.3 mmol) en DCM (10 mL) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2.1 g, 4.9 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener el producto deseado (0.8 g, rendimiento del 78.7 %). LC/MS: 306.0 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de 3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidina

20 A una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidina-3-carbaldehído (800 mg, 2.6 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió cloruro de acetilo (310 mg, 3.9 mmol) agitado bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo TEA (1 mL). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 5:1 para obtener el producto deseado (500 mg, 53.8 %). LC/MS: 352.0 [M+H]⁺.

25 Etapa 6: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)azetidín-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

30 A una solución de 3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)azetidina (400 mg, 1.14 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (536.3 mg, 1.37 mmol), K₂CO₃ (472.3 mg, 3.41 mmol), yoduro de cobre (I) (119.3 mg, 0.62 mmol) y N,N-dimetilglicina (129.2 mg, 1.25 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. El sólido se filtró y se lavó con DCM (20 mL × 3). La solución combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (200 mg, 80 % de pureza, 22.8 % de rendimiento). LC/MS: 616.2 [M+H]⁺.

35 Etapa 7: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilazetidín-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

40 A una solución de N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)azetidín-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (200 mg, 80 % de pureza, 0.26 mmol) se le añadió THF:H₂O:H₂SO₄ (6 mL, 2:3:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando PE/EA = 1:1 para obtener el producto deseado (100 mg, 67.5 %). LC/MS: 570.1 [M+H]⁺.

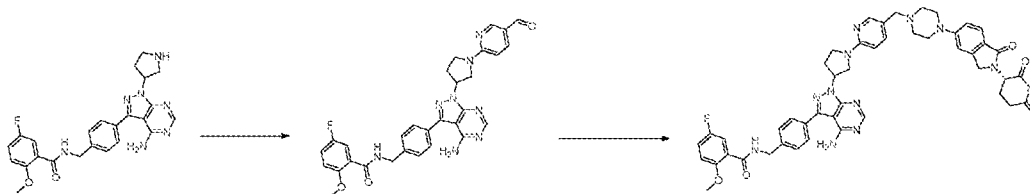
Etapa 8: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolín-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidín-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

45 A una solución de N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilazetidín-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (100 mg, 0.17 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (63.4 mg, 0.19 mmol) y TEA (88 mg, 0.87 mmol) en MeOH/DMF (6 mL, 2:1) se le añadió AcOH (0.5 mL) y NaBH₃CN (44.1 mg, 0.70 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo agua (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (15 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto deseado (50 mg, 98.7 % de pureza, 32.9 % de rendimiento). LC/MS: 882.3 [M+H]⁺.

55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 - 5.03 (dd, 1H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22

(d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 3H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 6H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H).

Ejemplo 76: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 92)



Etapla 1: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

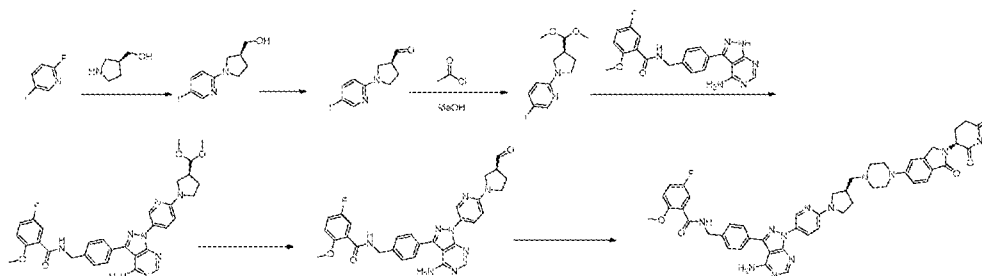
A una solución de N-({4-[4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil}metil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (200 mg, 0.43 mmol) en DMSO (5 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió 6-bromopiridina-3-carbaldehído (121 mg, 0.65 mmol) y K_2CO_3 (120 mg, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y luego se extrajo con EA (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (150 mg, 61.1 %). LC/MS: 566.9 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-(4-(4-amino-1-(1-(5-formilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (130 mg, 0.23 mmol) en MeOH/DMF/HOAc (12 mL, 2:1: 0.05,) agitada a temperatura ambiente se le añadió Et_3N (36 mg, 0.36 mmol), (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (86 mg, 0.18 mmol) y $NaBH_3CN$ (45 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, luego se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (18 mg, 8.9 %). LC/MS: 879.0 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 10.94 (s, 1H), 8.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 5H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.62 - 5.57 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 77: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 93)



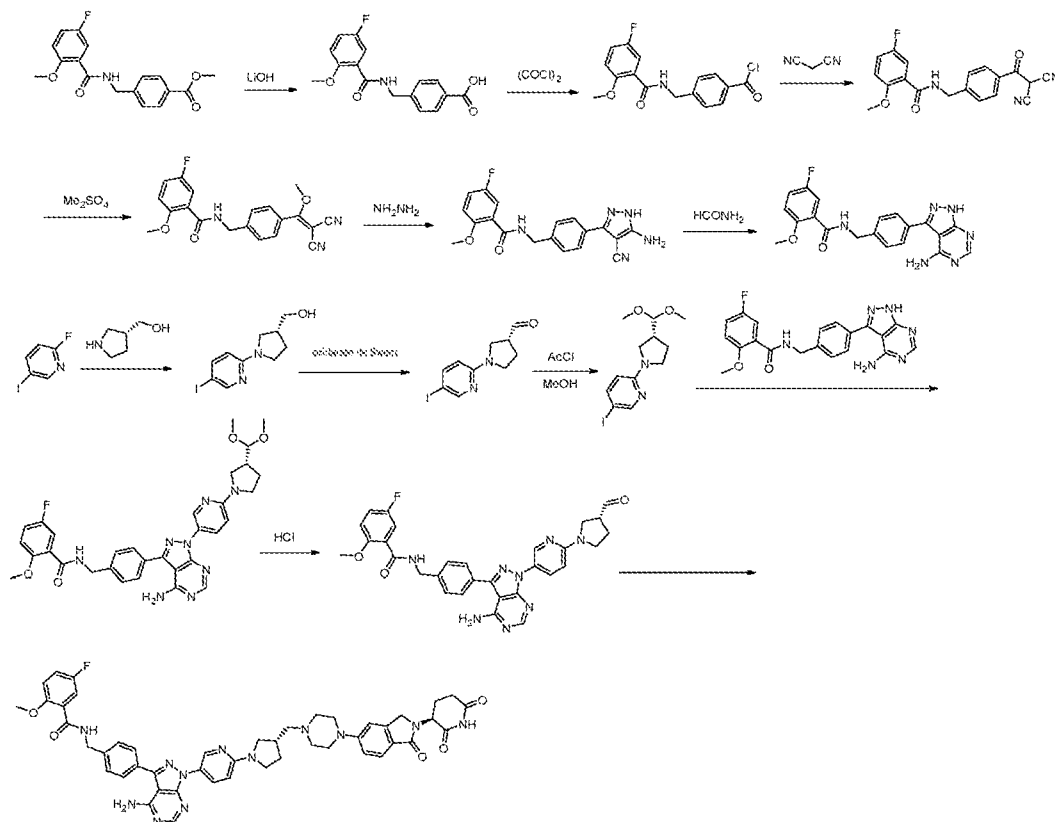
El compuesto 93 se preparó de forma análoga al procedimiento descrito para el compuesto 66. LC/MS: 878.8 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H),

2.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 6H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H).

Ejemplo 78: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 94)

5



94

Etapas 1: Preparación del ácido 4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)benzoico

A una solución de 4-[[[(5-fluoro-2-metoxifenil)formamido]metil]benzoato de metilo (7.1 g, 22.37 mmol) en THF/agua (100 mL, 1:1) agitada a temperatura ambiente se le añadió LiOH-H₂O (4.7 g, 111.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío a 50 mL y luego se acidificó con HCl (5 M) hasta pH = 5-6. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado (6 g, 88.42 %). LC/MS: 304.0 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de cloruro de 4-((5-fluoro-2-metoxibenzamido)metil)benzoilo

A una solución de ácido 4-[[[(5-fluoro-2-metoxifenil)formamido]metil]benzoico (3.9 g, 12.86 mmol) en DCM (50 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (2.2 mL, 25.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4.0 g, crudo) como un aceite marrón.

Etapas 3: Preparación de N-(4-(2,2-dicianoacetil)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de cloruro de 4-[[[(5-fluoro-2-metoxifenil)formamido]metil]benzoilo (4 g, crudo) y propanodinitrilo (960 mg, 14.54 mmol) en acetona (40 mL) agitada a 5 °C se le añadió NaOH (4 mL, 39.26 mmol, 40 %) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se añadió HCl (5 M) para ajustar el pH a 2-3. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado (3.8 g, 84.10 % para dos etapas) como un sólido blanco. LC/MS: 351.8 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 10.89 (s, 1H), 8.86 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, J= 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, J= 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de N-(4-(2,2-diciano-1-metoxivinil)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 5 A una solución de N-[[4-(2,2-dicianoacetil)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (3.14 g, 8.94 mmol) en dioxano (40 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió NaHCO_3 (6.0 g, 71.52 mmol) y sulfato de dimetilo (8.45 g, 67.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2.5 horas. La mezcla se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3.5 g, crudo) como un aceite marrón. LC/MS: 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Etapas 5: Preparación de N-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 15 A una solución de N-[[4-(2,2-diciano-1-metoxiet-1-en-1-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (6.2 g, cruda) en MeOH/agua (20 mL, 2:1) en un tubo sellado agitado a temperatura ambiente se le añadió hidracina (1.4 g, 34.16 mmol, 80 %). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (2.36 g, 36.1 % para dos etapas). LC/MS: 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 12.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, J= 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J= 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.53 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

Etapas 6: Preparación de N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

- 25 Se agitó N-[[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (2.36 g, 6.46 mmol) en formamida (30 mL) a 160 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (2.1 g, 82.8 %). LC/MS: 393.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 7: Preparación de (R)-(1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)metanol

- 30 A una solución de 2-fluoro-5-yodopiridina (3 g, 13.45 mmol) en DMF (30 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió (3R)-pirrolidin-3-ilmetanol (2.04 g, 20.18 mmol) y K_2CO_3 (5.6 g, 40.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE:EtOAc = 3:1) para obtener el producto deseado (3.0 g, 73.3 %). LC/MS: 304.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 Etapas 8: Preparación de (R)-1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-carbaldehído

- 40 A una solución de cloruro de oxalilo (2.42 g, 19.07 mmol) en DCM (30 mL) agitada a -78 °C se le añadió DMSO (3 g, 38.14 mmol) lentamente a -78 °C durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente una solución de [(3R)-1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanol (2.9 g, 9.54 mmol) en DCM (5 mL). Después de 15 minutos se añadió Et_3N (3.86 g, 38.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (65 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3.0 g, cruda) como un sólido marrón. LC/MS: 302.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 9: Preparación de (R)-2-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-5-yodopiridina

- 45 A una solución de (3R)-1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-carbaldehído (3 g, cruda) en MeOH (30 mL) agitada a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (1.56 g, 19.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Et_3N (2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE:EtOAc = 5:1) para obtener el producto deseado (2.6 g, 78.3 %). LC/MS: 348.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 7H), 3.25 (dd, J= 10.8, 7.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H).

Etapas 10: Preparación de (R)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de (R)-2-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-5-yodopiridina (300 mg, 0.86 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió N-(4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (337 mg, 0.86 mmol), Na₂CO₃ (182 mg, 1.72 mmol), yoduro de cobre (I) (82 mg, 0.43 mmol) y N,N-dimetilglicina (89 mg, 0.86 mmol) con agitación bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se lavó con DCM. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado (460 mg, 87.2 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 612.7 [M+H]⁺.

Etapla 11: Preparación de (R)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-formilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

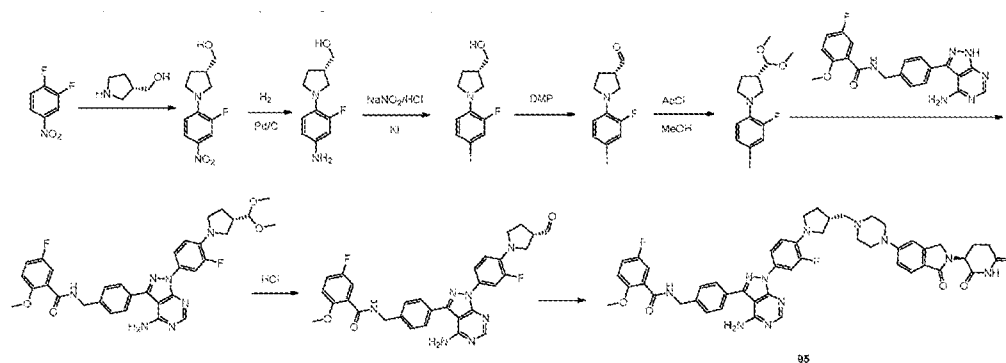
A una solución de (R)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (460 mg, 0.75 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) se le añadió HCl (4 N, 2.5 mL en el dioxano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió con DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (300 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS: 566,8 [M+H]⁺.

Etapla 12: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de (R)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-formilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (300 mg, cruda) en MeOH/DMF (12 mL, 2:1) agitada a temperatura ambiente se le añadió (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (260 mg, 0.53 mmol) y Et₃N (107 mg, 1.06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó AcOH (1 mL) y NaBH₃CN (134 mg, 2.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto deseado (30.5 mg, 6.9 %). LC/MS: 878.8 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 10.98 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 17.2, 1H), 4.25 (d, J = 17.2, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.24 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H).

Ejemplo 79: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 95)



Etapla 1: Preparación de (S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il)metanol

A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (2.0 g, 12.6 mmol) en CH₃CN (30 mL) se le añadió clorhidrato de (3S)-pirrolidin-3-il)metanol (1.91 g, 13.8 mmol) y DIEA (4.89 g, 37.8 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y luego se detuvo agregando agua. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con PE:EA = 1:1 para obtener el producto deseado (2.8 g, 90 % de pureza, 82.5 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 241.1 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de (S)-1-(4-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)metanol

A una solución de (S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il)metanol (2.8 g, 90 % de pureza, 10.5 mmol) en metanol (40 mL) se le añadió Pd/C (0.28 g, 10 %). La reacción se agitó bajo H₂ a 1 atmósfera durante 16 horas

a 25 °C. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. La solución se concentró al vacío para obtener el producto deseado (2.2 g, 99.6 %) como un aceite marrón. LC/MS: 211.1 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de (S)-(1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-il)metanol

5 A una solución de (S)-(1-(4-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)metanol (2.1 g, 9.98 mmol) en CH₃CN (30 mL) se le añadió HCl concentrado (2.5 mL), NaNO₂ (827 mg, 11.98 mmol, disueltos en 5 mL de H₂O) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y se añadió KI (4.14 g, 24.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (40 mL) y se extrajo con EA (40 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con PE:EA = 3: 1 para obtener el producto deseado (2 g, 62.3 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 321.8 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de (S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-carbaldehído

15 A una solución de (S)-(1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-il)metanol (1.9 g, 5.9 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3.75 g, 8.8 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución de Na₂S₂O₃ luego se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó cromatografía ultrarrápida con PE:EA = 1: 1 para obtener el producto deseado (2 g, 80 % de pureza, 84.9 %) como un sólido blanco. LC/MS: 319.8 [M+H]⁺.

Etapas 5: Preparación de (S)-3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidina

20 A una solución de (S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-3-carbaldehído (2.0 g, 80 % de pureza, 5.0 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió cloruro de acetilo (1.04 g, 13.2 mmol) agitado bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo con TEA y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 1: 1 para obtener el producto deseado (1.0 g, 90 % de pureza, 49.2 %) como un sólido blanco. LC/MS: 365.7 [M+H]⁺.

25 Etapas 6: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

30 A una solución de (S)-3-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidina (220 mg, 90 % de pureza, 0.54 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió N-[(4-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (257.89 mg, 0.65 mmol), Na₂CO₃ (127.72 mg, 1.2 mmol), yoduro de cobre (I) (57.37 mg, 0.3 mmol) y N,N-dimetilglicina (62.13 mg, 0.6 mmol) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó cromatografía ultrarrápida con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (170 mg, 90 % de pureza, 44.1 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 629.8 [M+H]⁺.

Etapas 7: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilpirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

35 A una solución de (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-(dimetoximetil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (170 mg, 90 % de pureza, 0.24 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió HCl (4 N en el dioxano, 4 mL) agitado bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se basificó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró al vacío para obtener el producto deseado (160 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS: 583.8 [M+H]⁺.

Etapas 8: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

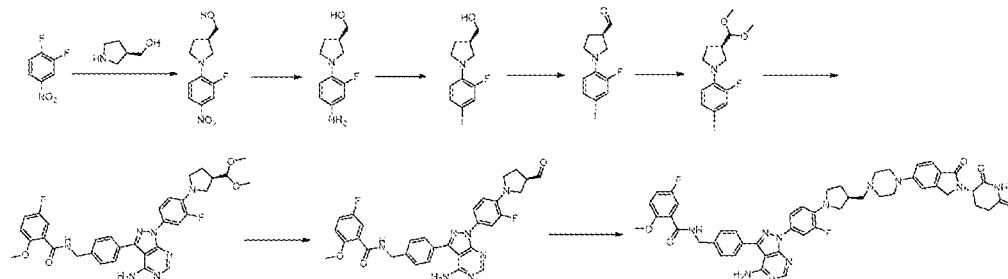
45 A una solución de (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 0.3 mmol) en MeOH/DMF/AcOH (5 mL, 2:1:0.02) se le añadió (S)-N-(4-(4-amino-1-(3-fluoro-4-(3-formilpirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (150 mg, 0.25 mmol), TEA (52 mg, 0.51 mmol) y NaBH₃CN (48 mg, 0.77 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se enfrió con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (60 mg, 26.0 %) como un sólido blanco. LC/MS: 896.7 [M+H]⁺.

55 RMN de ¹H (400 MHz,) δ 10.92 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.37

(m, 2H), 3.27 - 3.25 (m, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 6H), 2.41 - 2.24 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H).

Ejemplo 80: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(4-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 96)

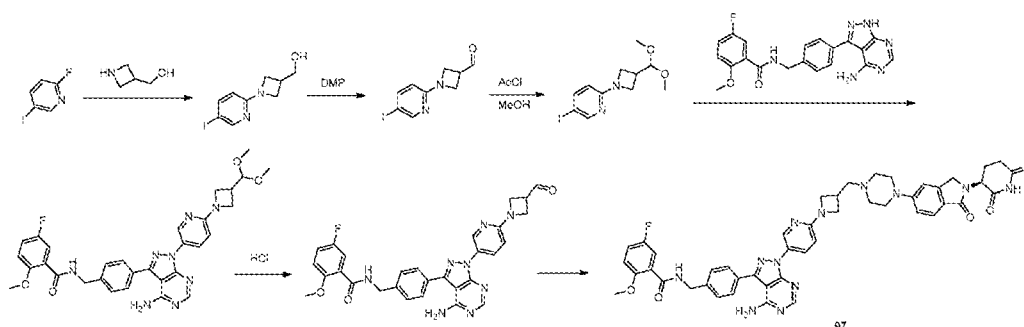
5



El compuesto 96 se preparó de forma análoga al procedimiento descrito para el compuesto 95. LC/MS: 896.6 [M+H]⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (bs, 1H), 8.93 - 8.90 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.13 (m, 5H), 2.95 - 2.76 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H).

15 **Ejemplo 81:** Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Compuesto 97)



Etapas 1: Preparación de (1-(5-yodopiridin-2-il)azetidin-3-il)metanol

20 A una solución de 2-fluoro-5-yodopiridina (2.2 g, 9.86 mmol) en DMA (100 mL) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió azetidin-3-ilmetanol (1.2 g, 9.86 mmol) y carbonato de potasio (4.1 g, 29.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se detuvo añadiendo agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 5:1 para obtener el producto deseado (1.5 g, 52.4 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 290.8 [M+H]⁺.

25

Etapas 2: Preparación de 1-(5-yodopiridin-2-il)azetidina-3-carbaldehído

A una solución de [1-(5-yodopiridin-2-il)azetidina-3-il]metanol (1.4 g, 4.82 mmol) en DCM (80 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3 g, 7.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con PE:EA = 5:1 para obtener el producto deseado (700 mg, 50.3 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 306.7 [M+H₂O]⁺.

30

Etapas 3: Preparación de 2-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)-5-yodopiridina

A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il) azetidina-3-carbaldehído (700 mg, 2.42 mmol) en MeOH (10 mL) agitada bajo atmósfera de argón a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (381 mg, 4.859 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con TEA (1 mL). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con PE:EA = 5:1 para obtener el producto deseado (400 mg, 49.2 %). LC/MS: 334.8 [M+H]⁺.

35

Etapa 4: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de 2-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-5-yodopiridina (200 mg, 0.59 mmol) en DMSO (13 mL) se le añadió N-[(4-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (282 mg, 0.71 mmol), Na₂CO₃ (139.5 mg, 1.31 mmol), yoduro de cobre (I) (63 mg, 0.32 mmol) y N,N-dimetilglicina (67.89 mg, 0.65 mmol) agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se detuvo añadiendo agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con DCM:MeOH = 10:1 para obtener el producto deseado (200 mg, 55.8 %) como un sólido blanco. LC/MS: 599.2 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de N-(4-(4-amino-1-(6-(3-formilazetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de N-[(4-{4-amino-1-{6-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]piridin-3-il}pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (100 mg, 0.16 mmol) en DCM (10 mL) agitada a temperatura ambiente se le añadió HCl/dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS: 553.2 [M+H]⁺.

Etapa 6: Preparación de (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindo lin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida

A una solución de (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (105.6 mg, 0.217 mmol) en MeOH (6 mL)/DMF (3 mL) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió TEA (37 mg, 0.36 mmol) y N-[(4-{4-amino-1-[6-(3-formilazetidin-1-il)piridin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (100 mg, 0.181 mmol). Luego se añadió NaBH₃CN (34 mg, 0.54 mmol) y AcOH (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo agua (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (10 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM:MeOH = 10: 1 para obtener el producto deseado (30 mg, 97.65 % de pureza, 18.7 %) como un sólido blanco. LC/MS: 864.5 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 - 4.05 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 3.20 - 2.80 (m, 4H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 1H).

Prueba de compuestos para la actividad de BTK

Ejemplo 82. Actividad degradativa de BTK de compuestos ejemplares de la presente divulgación en una línea celular RAMOS.

Las células RAMOS (ATCC) se sembraron en placas de 24 pocillos a razón de 8 × 10⁵ células/pocillo en el medio de crecimiento RPMI que contenía 10 % de FBS inactivado por calor y 1x de penicilina estreptomycin, y luego se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente, el compuesto de prueba se administró a las células utilizando una solución madre del compuesto 1000x preparada en DMSO en diversas concentraciones. Después de la administración del compuesto, las células se incubaron a 37 °C durante 6 horas.

Una vez finalizado, las células se recogieron mediante centrifugación y se lisaron en tampón de muestra Laemmli (1x; VWR International). Las proteínas del lisado celular se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa Odyssey (Licor) con un sistema de transferencia de transferencia en seco iblot® (ThermoFisher). La unión no específica se bloqueó incubando las membranas con tampón de bloqueo Intercept (Licor) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Luego, las membranas se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos primarios anti-BTK (Cell Signaling, cat. #8547) y anti-GAPDH (Cell Signaling, cat. #5179) diluido en tampón de bloqueo Intercept que contenía 0.1 % de Tween 20. Después de lavar 3 veces con TBS-T, las membranas se incubaron con IgG de cabra antirratón IRDye® 800CW (1:20,000, Licor) o IgG de cabra anticonejo IRDye® 800CW (1:20,000, Licor) durante 1 hora. Después de los lavados con TBS-T, las membranas se enjuagaron en TBS y se escanearon en el sistema de imágenes CLx de Odyssey® (Licor). Las bandas se cuantificaron utilizando el software Image Studio™ (Licor).

La Figura 1 y la Figura 2 ilustran la actividad degradativa de BTK de los compuestos ejemplares 49, 51, 53, 54, 93 y 96 y los compuestos de referencia 13, 25, 34, 42, 48 y 78 de la presente divulgación en una línea de células RAMOS 6 horas después de la administración.

La Tabla 3 resume la actividad degradativa de BTK de compuestos ejemplares y compuestos de referencia de la presente divulgación en una línea de células RAMOS 6 horas después de la administración. Se calcularon los valores de DC_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba a la cual se degrada el 50 % de la proteína objetivo). Una designación de "A" corresponde a un valor de DC_{50} menor a 10 nM. Una designación de "B" corresponde a un valor de DC_{50} mayor o igual a 10 nM y menor a 100 nM. Una designación de "C" corresponde a un valor de DC_{50} mayor o igual a 100 nM.

5

Tabla 3

Compuesto #	A: <10 nM, B: ≥10 y <100 nM, C: ≥100 nM
Compuesto #	Degradación DC_{50} (nM) de BTK RAMOS
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	B
8	B
9	B
10	C
11	B
12	B
13	A
14	B
15	C
16	B
17	B
18	C
19	B
20	B
21	B
22	B
23	B
24	B
25	A
26	B
27	B
28	B
29	B
30	C
31	B
32	B

ES 3 010 513 T3

33	B
34	A
35	C
36	C
37	B
38	C
39	C
40	C
41	C
42	A
43	A
44	C
45	C
46	C
47	C
48	A
49	A
50	B
51	A
52	A
53	A
54	A
55	B
58	C
60	C
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	B
72	C
73	B
74	C
75	B
76	C
77	C
78	A

79	C
80	C
85	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A

Ejemplo 83. Generación de la línea celular REC-1 BTK^{C481S}

El gen BTK en la línea celular REC-1 (ATCC) fue editado mediante la tecnología CRISPR-Cas9 para crear una mutación puntual de C por S en el residuo 481 de la proteína BTK. Para la edición genética, primero se preparó el complejo ARNg con Alt-R CRISPR-Cas9 ARNcrtra y ARNcr BTK^{C481S} (5'-GUAGUUCAGGAGGCAGCCAU-3') (IDT-Integrated DNA Technologies), y luego se preparó el complejo de ribonucleoproteína (RNP) BTK^{C481S} con el complejo ARNg y Alt-R S.p. Cas9 Nucleasa V3 (IDT-Integrated DNA Technologies). A continuación, se electroporaron 1×10^5 células REC-1 con el complejo BTK^{C481S} RNP, potenciador de electroporación Alt-R Cas9 y oligo de ADN BTKC481S ultramérico (5'-AGCTGCTGAGTCTGGAAGCGGTGGCGCATCTCCCTCAGATAGTTCAGGAGGGAGCCGTTGGCCATGTACTCAGTGATGATGAAGATGGGGCGCTGCTTGGTGCAG-3') (IDT-Integrated DNA Technologies) utilizando el sistema de transfección Neon (Thermo Fisher) bajo la condición de 1400 V, 10 ms, 3 pulsos. Luego, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos durante 10 días y se seleccionaron con 10 nM de ibrutinib durante 5 pasajes. La mutación C481S de BTK se validó aún más mediante secuenciación de Sanger utilizando ADNg extraído de estas células.

Actividad inhibidora del crecimiento de compuestos ejemplares de la presente divulgación en un REC-1 dependiente de BTK y una línea celular REC-1 BTK^{C481S}.

REC-1 (ATCC) y las células REC-1 BTK^{C481S} se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 8,000 células/pocillo en 90 μ L de medio de crecimiento RPMI que contenía 10 % de FBS inactivado por calor y 1x de penicilina estreptomina, y luego se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente, se administró el compuesto de prueba a las células utilizando una solución madre 10x del compuesto preparada en medio de crecimiento en diversas concentraciones. Después de la administración del compuesto, las células se incubaron a 37 °C durante 6 días. Antes del ensayo CellTiter-Glo, las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron 100 μ L de reactivo CellTiter-Glo® (Promega) a cada pocillo. Luego, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se registró la luminiscencia mediante un lector de placas EnSpire (PerkinElmer).

La Tabla 4 resume la actividad inhibidora del crecimiento de compuestos ejemplares de la presente divulgación en un REC-1 dependiente de BTK y la línea celular REC1 BTK^{C481S} 6 días después de la administración.

Se calcularon los valores de GI₅₀ (es decir, la concentración del compuesto de prueba a la que se inhibe el 50 % del crecimiento celular). Una designación de "A" corresponde a un valor de DC₅₀ menor a 20 nM. Una designación de "B" corresponde a un valor de DC₅₀ mayor o igual a 20 nM y menor a 200 nM. Una designación de "C" corresponde a un valor de DC₅₀ mayor o igual a 200 nM.

Tabla 4

	A: <20 nM, B: $\geq$ 20 y <200 nM, C: $\geq$ 200 nM	A: <20 nM, B: $\geq$ 20 y <200 nM, C: $\geq$ 200 nM
Compuesto#	IC50 de inhibición del crecimiento celular de REC1 (nM)	IC50 de inhibición del crecimiento celular de REC1 BTK ^{C481S} (nM)
49	A	A
50	A	N / A
51	A	N / A
52	A	N / A

ES 3 010 513 T3

53	A	N / A
54	A	N / A
55	C	N / A
58	C	N / A
59	A	A
60	B	N / A
61	A	N / A
62	B	N / A
63	B	N / A
64	B	N / A
65	A	A
66	A	A
85	A	A
92	B	N / A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	A	A
97	A	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido entre:

- (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 5 N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 10 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 15 N-(4-(4-amino-1-(1-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 20 N-(4-(4-amino-1-(1-(6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 25 N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)fenil)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 30 N-(4-(4-amino-1-(1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexanoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 35 N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 40 N-(4-(4-amino-1-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(4-(1R,5S,6s)-6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(4-(1R,5S,6r)-6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 45 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida;
- N-(4-(4-amino-1-(4-(R)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida;
- 50 N-(4-(4-amino-1-(4-(S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)picolinamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-[1,3'-biazetidin]-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 55 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 60 N-(4-(4-amino-1-(1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- Trans-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclobutil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;

- Cis-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclobutil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
 Trans-N-(4-(4-amino-1-(1-((1S,3r)-3-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclobutil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 5 Cis-N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclobutil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 10 N-(4-(4-amino-1-(6-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(6-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 15 N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- N-(4-(4-amino-1-(4-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 20 (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 25 (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- 30 N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida; y
- (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 40 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(1-(5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 45 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 50 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 55 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(6-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(6-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 5 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(4-((R)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(4-(4-amino-1-(4-((S)-3-((4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 10 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-N-(4-(4-amino-1-(6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida.
- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y al menos un componente adicional seleccionado entre portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en un método de tratamiento de una afección que está modulada por la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un sujeto que lo necesita, en donde la afección modulada por BTK se elige entre cáncer, linfoma, leucemia, enfermedad inmunológica, enfermedades autoinmunes y
- 20 trastornos inflamatorios.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en un método para tratar una afección que está modulada por la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un sujeto que lo necesita, en donde la afección modulada por BTK se
- 25 elige entre neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de la zona marginal, linfoma no Hodgkin, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, cáncer de hueso, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus, síndrome de Sjögren, enfermedad de injerto contra huésped crónica y trastornos asociados con
- 30 el trasplante renal, preferiblemente en donde la afección es linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal, enfermedad de injerto contra huésped crónica o esclerosis múltiple.

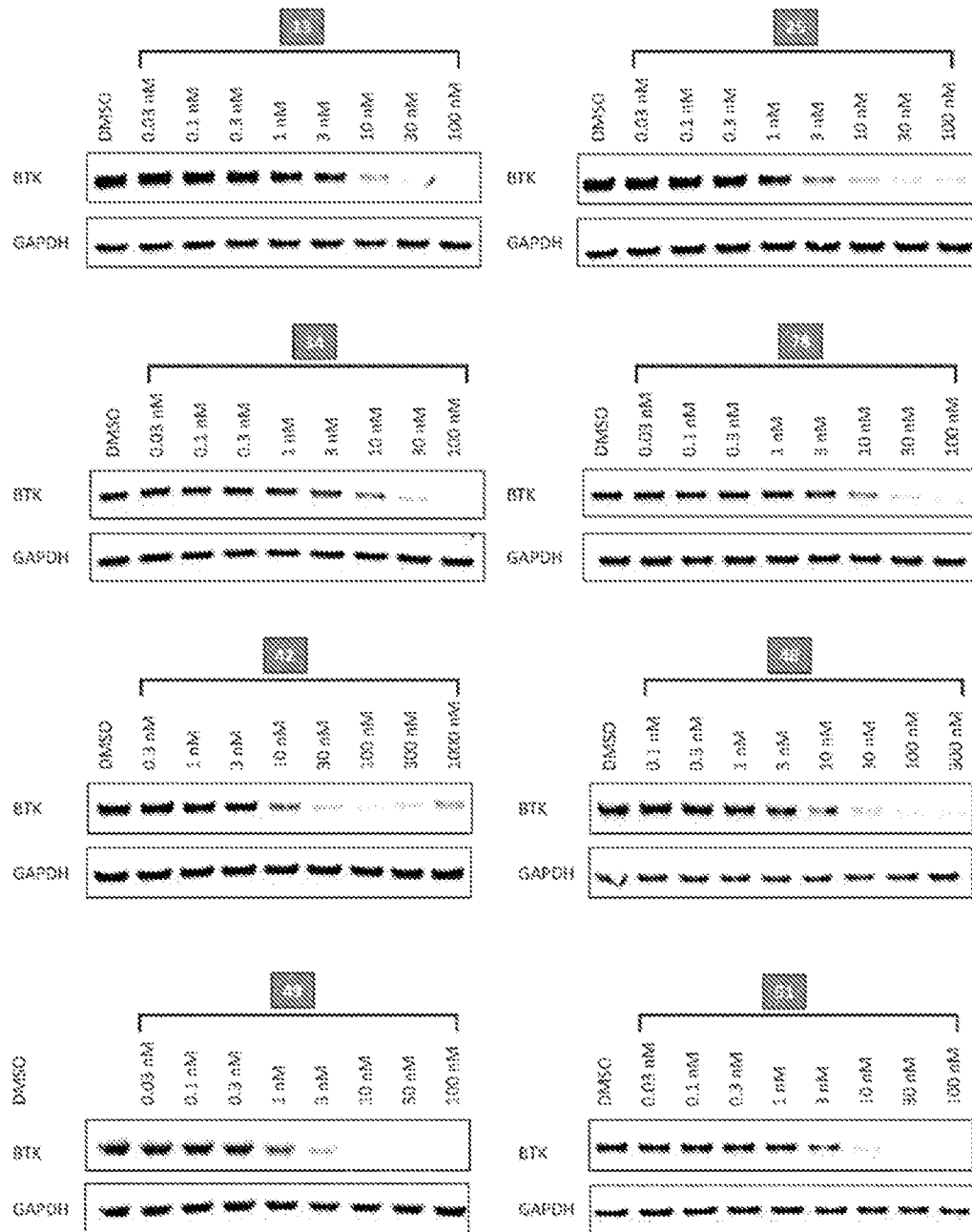


FIGURA 1

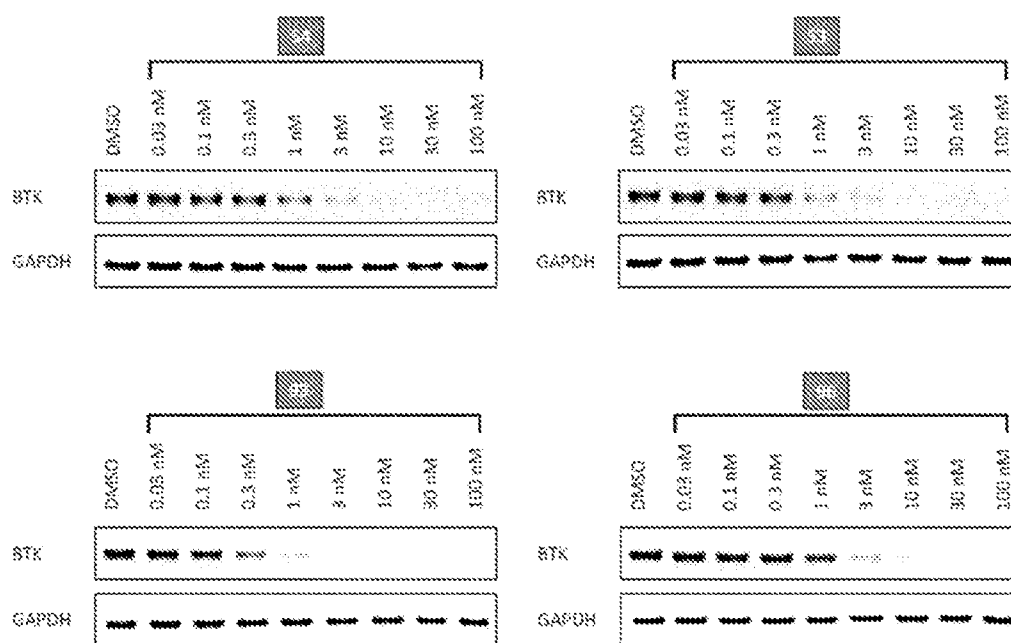


FIGURA 2