# DEGRADADORES BIFUNCIONALES DE BCL6 DE QUINOLONA TRICÍCLICA

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes provisionales de los EE. UU. N.º 63/349,415, presentada el 6 de junio de 2022; 63/349,420, presentada el 6 de junio de 2022; 63/356,388, presentada el 28 de junio de 2022; 63/356,390, presentada el 28 de junio de 2022; 63/414,409, presentada el 7 de octubre de 2022; 63/414,362, presentada el 7 de octubre de 2022; 63/414,349, presentada el 7 de octubre de 2022; 63/414,418, presentada el 7 de octubre de 2022; 63/420,385, presentada el 28 de octubre de 2022; 63/420,398, presentada el 28 de octubre de 2022; 63/444,769, presentada el 10 de febrero de 2023; 63/444,792, presentada el 10 de febrero de 2023; 63/497,061, presentada el 19 de abril de 2023; y 63/501,080, presentada el 9 de mayo de 2023; cada una de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN DEL ARCHIVO DE TEXTO PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato XML. El XML del Listado de Secuencias se incorpora en el presente documento por referencia. Dicho archivo XML, creado el 26 de mayo de 2023, se denomina TLS-039WO_SL.x ml y tiene 2,663 bytes de tamaño.

## CAMPO TÉCNICO

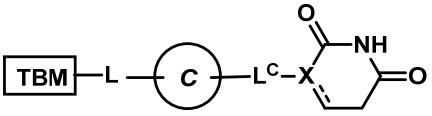
Esta divulgación proporciona compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inducen la degradación de una proteína BCL6. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar el cáncer en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también proporciona composiciones que contienen los compuestos proporcionados en el presente documento, así como métodos de uso y fabricación de los mismos.

## ANTECEDENTES

La proteína del linfoma de linfocitos B 6 (BCL6) es un represor transcripcional implicado en la formación y mantenimiento de centros germinales (GC, por sus siglas en inglés) dentro de los folículos linfoides. Controla las funciones del GC y coordina las actividades de los mediadores de señalización en la maduración de los linfocitos B del GC. Hay más de 1000 genes diana BCL6 conocidos o putativos, incluyendo *MYC*, *BCL2*, genes relacionados con la respuesta al daño del ADN (por ejemplo, *ATR*, *TP53*), y control del punto de control del ciclo celular (por ejemplo, *CDKN1A*, *CDKN1B*). BCL6 se expresa en las células de la zona oscura de los GC, donde se permite que se produzca una hipermutación somática para generar receptores de linfocitos B de alta afinidad. La sobreexpresión o pérdida de control de BCL6, por ejemplo, mediante translocación, puede permitir el mantenimiento de las funciones de prohipermutación y la anulación de las funciones antitumorales de BCL6.

## SUMARIO

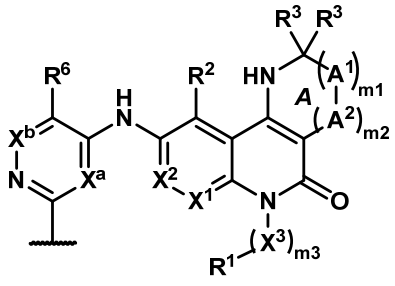
En el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (**I**):




Fórmula (**I**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**TBM** es **(T1)**:




(**T1**)

**X¹** se selecciona del grupo que consiste en N y C**R²**;

**X²** es CH;

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -$\mathbf{NR^dR^e}$;

**m3** es 0 o 1;

$\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**m1** es 2; cada $\mathbf{A^1}$ es independientemente $CH_2$, $CH\mathbf{R^4}$ o $C\mathbf{R^4R^4}$;

**m2** es 1; $\mathbf{A^2}$ es -O-;

un $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

**(i)** cicloalquilo $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$, y

**(ii)** alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

el otro $\mathbf{R^3}$ es H;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^a}$ se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

$\mathbf{X^b}$ se selecciona del grupo que consiste en N y $C\mathbf{R^{x1}}$;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^{x1}}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

**L** es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$, $\mathbf{L^{A3}}$, y $\mathbf{L^{A4}}$, con la condición de que 1-3 apariciones de $\mathbf{L^A}$ sean $\mathbf{L^{A4}}$;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -$CH_2$-, -$CH\mathbf{R^L}$- y -$C(\mathbf{R^L})_2$-;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -$N(\mathbf{R^d})$-, -$N(\mathbf{R^b})$-, -O-, -$S(O)_{0-2}$- y C(=O);

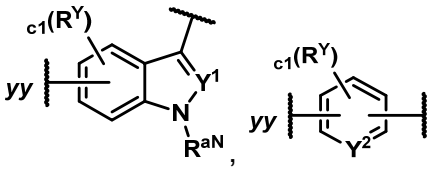
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

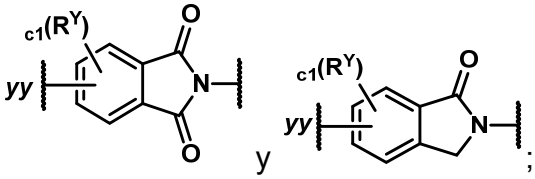
**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace O-O, N-O, N-N, N-$S(O)_0$ u O-$S(O)_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, -$N\mathbf{R^dR^e}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, $\mathbf{-R^b}$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

y 

;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o C$\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el  es un enlace sencillo o un doble enlace;

**$L^C$** se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -$CH_2$-, -CH**$R^a$**-, -C(**$R^a$**)$_2$-, -C(=O)-, -N(**$R^d$**)- y O, con la condición de que cuando **X** es N, **$L^C$** es distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a **-$L^C$**- a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y **$L^C$** es un enlace;

cada **$R^a$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 **$R^c$**;

**(f)** -N**$R^d$R$^e$**;

**(g)** C(=O)alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** C(=O)N(**$R^f$**)$_2$;

**(m)** S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** S(O)$_{1-2}$N(**$R^f$**)$_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 **$R^c$**;

cada **$R^b$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **-($L^b$)$_b$-$R^{b1}$** y -**$R^{b1}$**, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada **-$L^b$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -$C_{1-6}$ alcoxi, -$C_{1-6}$ haloalcoxi, -$N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**),

o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se proporciona en el presente documento.

En el presente documento también se proporcionan proteínas BCL6 unidas de forma no covalente con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se proporcionan complejos ternarios que comprenden una proteína BCL6, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una proteína CRBN o una porción de la misma.

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en el presente documento, se proporcionan varios términos adicionales. Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos son los ya conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la memoria descriptiva y los apéndices adjuntos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. En caso de conflicto entre la presente

divulgación y cualquier contenido incorporado por referencia, prevalece la presente divulgación.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta divulgación proporciona compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inducen la degradación de una proteína BCL6. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar un cáncer. Esta divulgación también proporciona composiciones que contienen los compuestos proporcionados en el presente documento, así como métodos de uso y fabricación de los mismos.

Tras la exposición a antígeno, los centros germinales (GC) se forman en los folículos linfoides, y los linfocitos B en la zona oscura de los GC experimentan una rápida proliferación e hipermutación somática, y ambos genes variables de inmunoglobina generan receptores de linfocitos B de alta afinidad, así como otros genes, incluyendo *BCL6*. BCL6 se considera a menudo un "regulador maestro" de la reacción de GC. En algunos cánceres, *BCL6* se puede mutar, translocar y/o la expresión de BCL6 se puede regular positivamente. Véanse, por ejemplo, Leeman-Neill y Bhagat, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 22.2 (2018): 143-152; Mlynarczyk and Melnick. *Immunological Reviews* 288.1 (2019): 214-239.

La proteína BCL6 tiene múltiples dominios, incluyendo un dominio BTB, un dominio RD2 y un dominio de unión a ADN. El dominio BTB en el extremo N es el sitio de homodimerización de BCL6, y la interfaz de los monómeros forma el "surco lateral", que es un sitio de unión para correpresores endógenos de BCL6, tales como

SMRT, NCOR y BCOR. Véase, por ejemplo, Cárdenas, Mariano G., *et al*. *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893.

Los compuestos que inducen la degradación de una proteína diana se denominan en ocasiones compuestos heterobifuncionales, PROTAC o degradadores. Dichos compuestos generalmente incluyen un resto que se une a la proteína diana y un resto que se une a una ubiquitina E3 ligasa (en ocasiones denominada ligasa E3 o simplemente E3), estando estos dos restos opcionalmente separados por un enlazador. Para inducir la degradación, se cree que los compuestos heterobifuncionales inducen la formación de un complejo ternario entre la proteína diana, el compuesto y una ligasa E3. Después, a la formación del complejo ternario le sigue la ubiquitinación de la proteína diana y la degradación de la proteína diana ubiquitinada por un proteosoma. Se han usado varias ligasas E3 como ligasa E3 asociada para degradadores heterobifuncionales. En el presente documento, se usa la cereblon (CRBN) ligasa E3 (también denominada en el presente documento proteína CRBN).

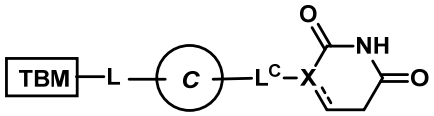
Un enfoque de degradación para una proteína diana puede tener ventajas potenciales en comparación con, por ejemplo, la inhibición de moléculas pequeñas de la proteína diana. Una ventaja potencial es que la duración del efecto de un compuesto heterobifuncional se basa generalmente en la tasa de resíntesis de la proteína diana. Otra ventaja potencial es que se cree que muchos compuestos heterobifuncionales se liberan del complejo proteína diana ubiquitinada-E3 ligasa y quedan disponibles para la formación de complejos ternarios adicionales; esto en ocasiones se denomina recambio "catalítico" del compuesto heterobifuncional. La degradación de una proteína diana también puede ser ventajosa sobre la inhibición de moléculas pequeñas en algunos casos, ya que la degradación puede afectar a la función de armazón de una proteína diana, mientras que una molécula pequeña podría no hacerlo. También se cree generalmente que para la formación de un complejo ternario no siempre se requiere una alta afinidad por la proteína diana.

Se describen compuestos heterobifuncionales además en, por ejemplo, la las Publicaciones Internacionales N.º WO 2021/077010 y WO 2022/221673; McCoull,

William, *et al*., *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141; Chamberlain y Hamann, *Nature Chemical Biology* 15.10 (2019): 937-944; Li y Song, *Journal of Hematology & Oncology* 13 (2020): 1-14; Wu, *et al*. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614; Dong, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 64.15 (2021): 10606-10620; Yang, *et al*., *Targeted Oncology* 16.1 (2021): 1-12.

**Realizaciones de los compuestos**

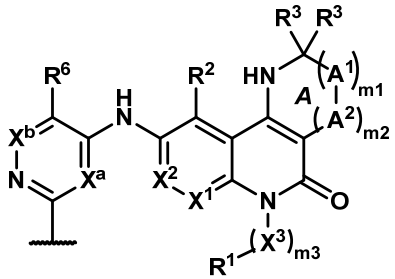
En el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (**I**):




Fórmula (**I**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**TBM** es **(T1)**:




(**T1**)

**$X^1$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^2$**;

**$X^2$** es CH;

cada **$R^2$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -N**$R^d$R$^e$**;

**m3** es 0 o 1;

**$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^c$**;

**$R^1$** se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**m1** es 2; cada **$A^1$** es independientemente $CH_2$, CH**$R^4$** o C**$R^4R^4$**;

**m2** es 1; **$A^2$** es -O-;

un **$R^3$** se selecciona del grupo que consiste en:

**(i)** cicloalquilo $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^g$**, y

**(ii)** alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

el otro $\mathbf{R^3}$ es H;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^a}$ se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

$\mathbf{X^b}$ se selecciona del grupo que consiste en N y C$\mathbf{R^{x1}}$;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^{x1}}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

**L** es $–(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}–$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$, $\mathbf{L^{A3}}$, y $\mathbf{L^{A4}}$, con la condición de que 1-3 apariciones de $\mathbf{L^A}$ sean $\mathbf{L^{A4}}$;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^L}-$ y $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$ y C(=O);

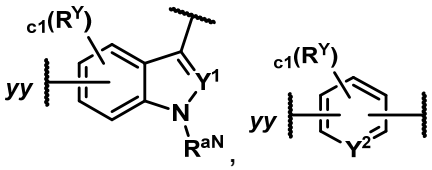
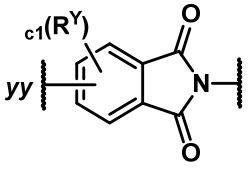
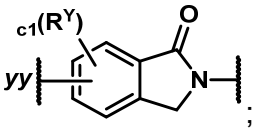
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace O-O, N-O, N-N, $N-S(O)_0$ u $O-S(O)_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, $\mathbf{-R^b}$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  , ,  , y  ;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o $C\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el ⫽ es un enlace sencillo o un doble enlace;

$\mathbf{L^C}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^a}-$, $-C(\mathbf{R^a})_2-$, -C(=O)-, $-N(\mathbf{R^d})-$ y O, con la condición de que cuando **X** es N, $\mathbf{L^C}$ es distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a $\mathbf{-L^C-}$ a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y $\mathbf{L^C}$ es un enlace;

cada $\mathbf{R^a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

**(f)** -N**R**$^{d}$**R**$^{e}$;

**(g)** C(=O)alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** C(=O)N(**R**$^{f}$)$_2$;

**(m)** S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** S(O)$_{1-2}$N(**R**$^{f}$)$_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 **R**$^{c}$;

cada **R**$^{b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -**(L**$^{b}$**)**$_{b}$-**R**$^{b1}$ y -**R**$^{b1}$, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada -**L**$^{b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada **R**$^{b1}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 **R**$^{g}$;

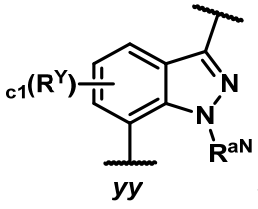
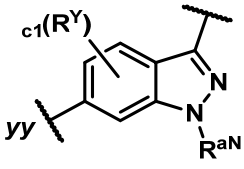
cada **R**$^{c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -$C_{1-6}$ alcoxi, -$C_{1-6}$ haloalcoxi, -N**R**$^{d}$**R**$^{e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, C(=O)N(**R**$^{f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y S(O)$_{1-2}$N(**R**$^{f}$)$_2$;

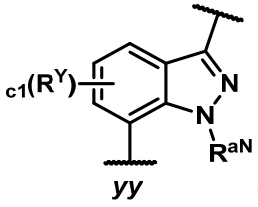
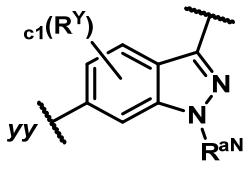
cada **R**$^{d}$ y **R**$^{e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)N(**R**$^{f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$N(**R**$^{f}$)$_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **R**$^{h}$;

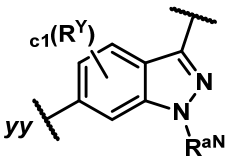
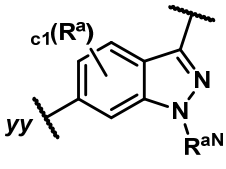
cada **R**$^{f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **R**$^{h}$;

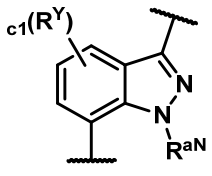
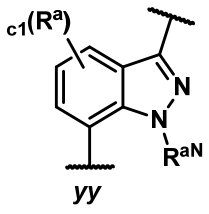
cada **R$^{g}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **R$^{h}$**, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

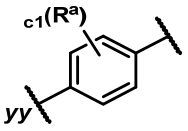
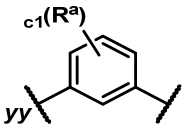
cada **R$^{h}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

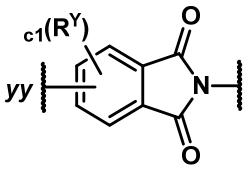
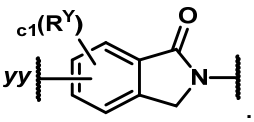
En algunas realizaciones, el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  . En algunas realizaciones, **c1** es 0 o 1; y **R$^{Y}$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **R$^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$.

En algunas realizaciones, **el Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  ; **c1** es 0 o 1; y **R$^{Y}$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **R$^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$.

En algunas realizaciones, el **Anillo C** es  (por ejemplo,  ). En algunas realizaciones, **c1** es 0. En algunas realizaciones, **c1** es 1; y **R$^{Y}$** es halo (por ejemplo, -F). En algunas realizaciones, **R$^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, el **Anillo C** es  (por ejemplo,  ). En algunas realizaciones, **c1** es 0. En algunas realizaciones, **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F). En algunas realizaciones, $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, el **Anillo C** es  o  . En algunas realizaciones, **c1** es 0. En algunas realizaciones, **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F).

En algunas realizaciones, **el Anillo C** es  o  . En algunas realizaciones, **c1** es 0. En algunas realizaciones, **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F).

En algunas realizaciones, **c1** es 0. En algunas realizaciones, **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F). En algunas realizaciones, $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, **X** es CH.

En algunas realizaciones, $\mathbf{L^C}$ es un enlace.

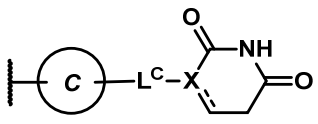
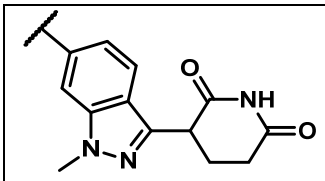
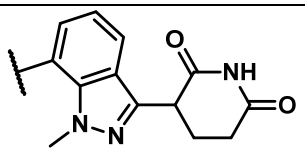
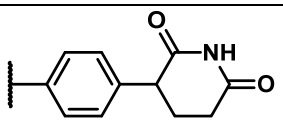
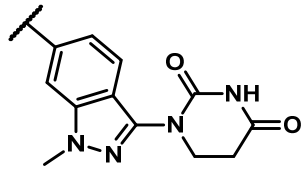
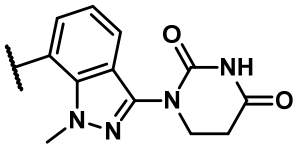
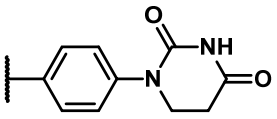
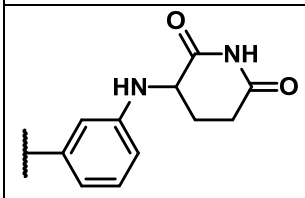
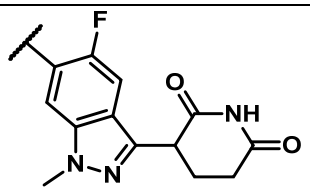
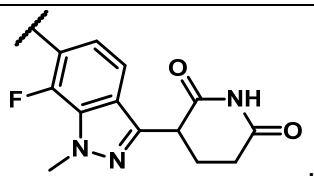
En algunas realizaciones, el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla CM-1b:**

**Tabla CM-1b**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

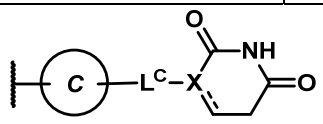
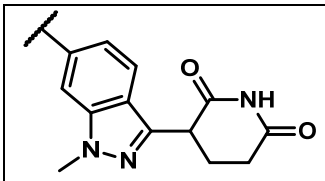
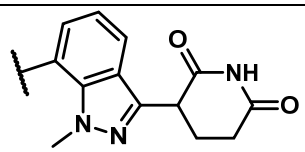
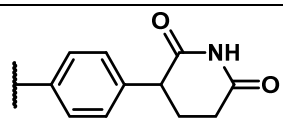
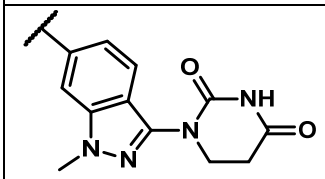
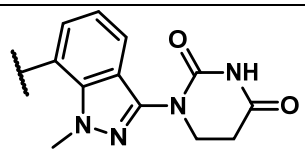
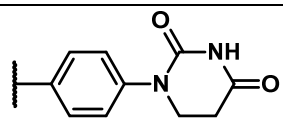
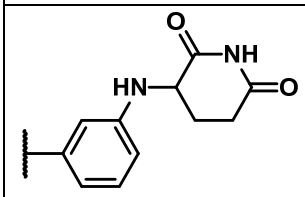
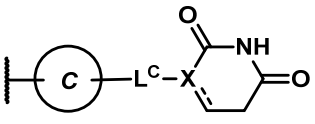
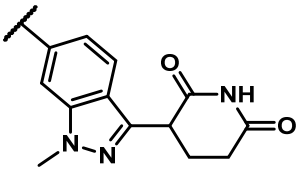
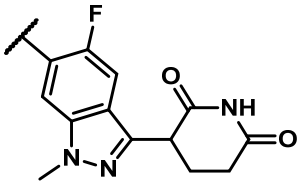
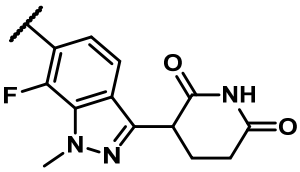
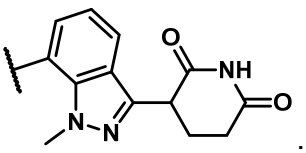
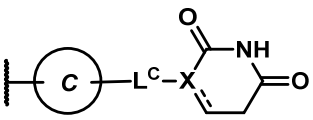
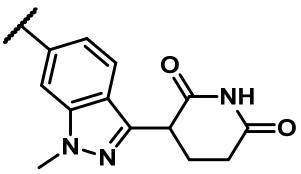
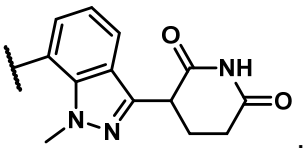
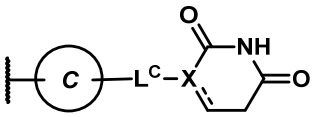
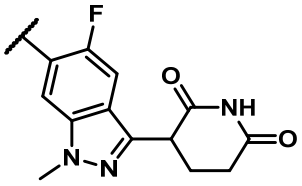
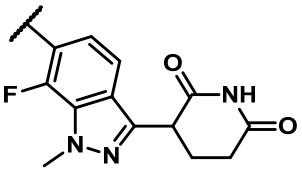
En algunas realizaciones, el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla CM-1a:**

**Tabla CM-1a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

En algunas realizaciones, el resto  es  ,  ,  o  .

En algunas realizaciones, el resto  es  o  . En algunas realizaciones, el resto  es  o  .

En algunas realizaciones, **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -C(**R$^4$R$^4$**)-$CH_2$-* (por ejemplo, -$CF_2$-$CH_2$-*), en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

En algunas realizaciones, un **R$^3$** es cicloalquilo $C_{3-6}$; y el otro **R$^3$** es H. En algunas realizaciones, un **R$^3$** es ciclopropilo; y el otro **R$^3$** es H.

En algunas realizaciones, un **R$^3$** es ciclopropilo; el otro **R$^3$** es H; y **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -$CF_2$-$CH_2$-*, en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

En algunas realizaciones, **X$^2$** es CH. En algunas realizaciones, **X$^1$** es CH.

En algunas realizaciones, el átomo de carbono al que está unido cada **R$^3$** tiene la configuración estereoquímica (*S*).

En algunas realizaciones, **X$^a$** es N; y **X$^b$** es CH.

En algunas realizaciones, **X$^a$** es CH; y **X$^b$** es CH.

En algunas realizaciones, **R6** es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br) o CN. Por ejemplo, **R6** puede ser -Cl, -F o CN.

En algunas realizaciones, **R6** es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br). En algunas realizaciones, **R6** es -F. En algunas realizaciones, **R6** es -Cl. En algunas realizaciones, **R6** es -Br.

En algunas realizaciones, **R6** es CN.

En algunas realizaciones, cada **R2** es H.

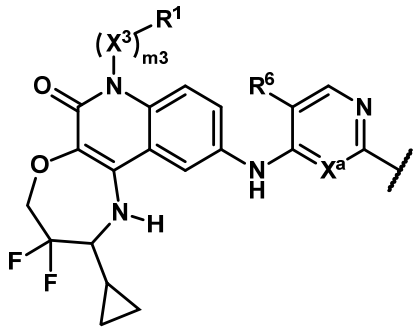
En algunas realizaciones, **m3** es 1; y **X3** es alquileno $C_{1-3}$ (por ejemplo, metileno, etileno, o isopropileno).

En algunas realizaciones, **m3** es 0.

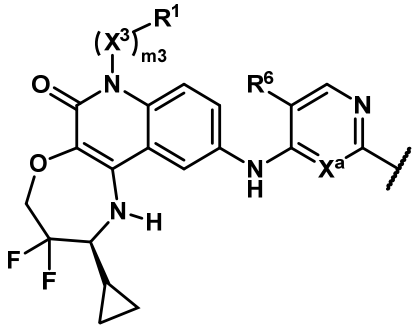
En algunas realizaciones, **R1** es H.

En algunas realizaciones, **m3** es 1; **X3** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **Rc**; y **R1** es H. En algunas realizaciones, **m3** es 1; **X3** es alquileno $C_{1-3}$; y **R1** es H.

En algunas realizaciones, **–(X3)m3-R1** es metilo, etilo o isopropilo (por ejemplo, metilo).



En algunas realizaciones, **TBM** es (**T1-a**). Por ejemplo, **TBM** puede ser



(**T1-a-*S***).

En algunas realizaciones de (**T1-a**), **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

En algunas realizaciones de (**T1-a**), $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo. Por ejemplo, $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ puede ser metilo.

En algunas realizaciones de (**T1-a**), $\mathbf{X^a}$ es CH. En algunas realizaciones, $\mathbf{X^a}$ es N.

En algunas realizaciones de (**T1-a**), $\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl.

En algunas realizaciones de (**T1-a**), $\mathbf{X^a}$ es N o CH; $\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl; **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

En algunas realizaciones, **L** es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA).** En algunas realizaciones, **n1** es un número entero de 1 a 5. En algunas realizaciones, **n1** es un número entero de 2 a 4 (por ejemplo, 2 o 3).

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en: $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$; $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$; $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$; $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$; y $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{\textit{bb}}$, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$. En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH_2-$, -CHMe-, $-CMe_2-$ o -CH(OH)-. En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH_2-$, -CHMe- o $-CMe_2-$. En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A1}}$ es -CH(OH)-.

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$. En algunas realizaciones, $\mathbf{L^{A3}}$ es -C(=O).

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A3}}$ es C(=O). En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A3}}$ es O, NH o N(alquilo $C_{1-3}$). En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$, y $\mathbf{L^{A3}}$ es $S(O)_2$.

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{\textit{bb}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$ es C(=O).

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{\textit{bb}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$ es O.

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{\textit{bb}}$ y uno o ambos de $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$.

En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{\textit{bb}}$. En algunas realizaciones, **L** es $-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-O-\mathbf{\textit{bb}}$.

En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente cicloalquileno $C_{3-10}$ o heterociclileno de 4-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 4-10) miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F; CN; alcoxi $C_{1-3}$; OH; alquilo $C_{1-3}$ sustituido con OH; y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F; CN; alcoxi $C_{1-3}$; OH; alquilo $C_{1-3}$ sustituido con OH; y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, un $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F; CN; alcoxi $C_{1-3}$; OH; alquilo $C_{1-3}$ sustituido con OH; y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, un **$L^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**; y el otro **$L^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**. En algunas realizaciones, cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

-**$L^{A4}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

–**$L^{A4}$**-C(=O)-**$L^{A4}$**-***bb***; y

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**$L^{A1}$** es -$CH_2$-, -CHMe-, -$CMe_2$- o -CH(OH)-;

cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F; CN; alcoxi $C_{1-3}$; OH; alquilo $C_{1-3}$ sustituido con OH; y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

-**$L^{A4}$**-**$L^{A4}$**-***bb***;

–**$L^{A4}$**-C(=O)-**$L^{A4}$**-***bb***; y

–**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, **L** es **$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-*bb***, en donde:

***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**;

**$L^{A1}$** es -$CH_2$-, -CHMe-, -$CMe_2$- o -CH(OH)-;

cada **$L^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**; y

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F; CN; alcoxi $C_{1-3}$; OH; alquilo $C_{1-3}$ sustituido con OH; y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, **L** es **$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-*bb***, en donde:

***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb***;

**-$L^{A3}$-$L^{A4}$-*bb***;

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb*** (por ejemplo, -**$L^{A4}$**-$CH_2$-);

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb***; y

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A3}$-*bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb***;

**-$L^{A3}$-$L^{A4}$-*bb***;

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb*** (por ejemplo, -**$L^{A4}$**-$CH_2$-);

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb***; y

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A3}$-*bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb***;

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb***; y

–**$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A3}$-*bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

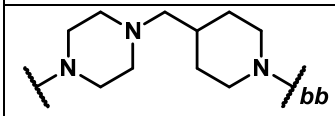
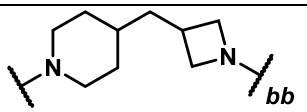
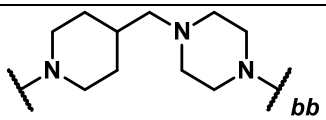
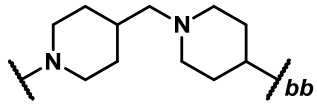
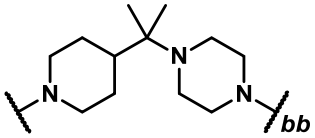
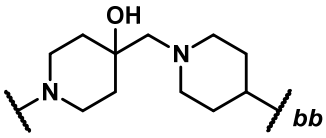
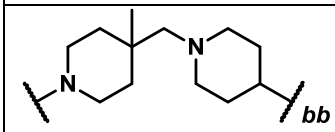
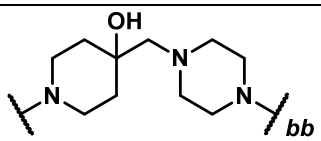
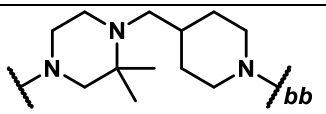
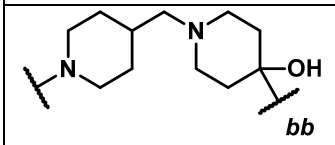
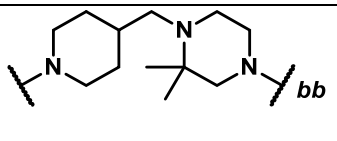
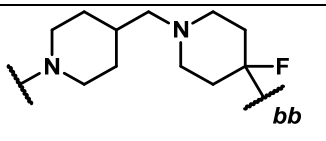
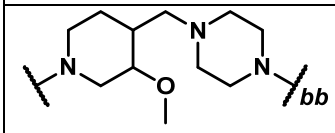
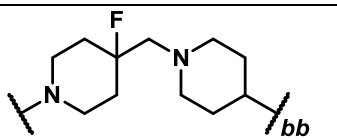
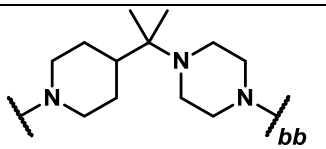
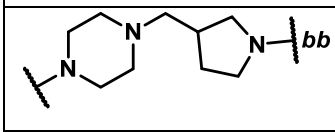
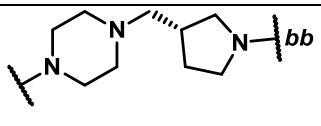
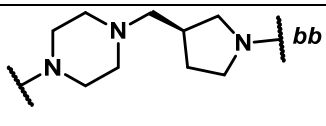
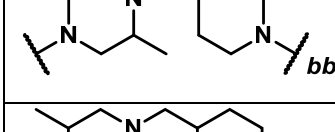
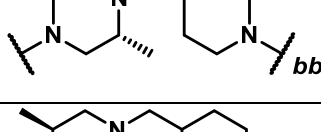
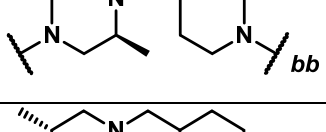
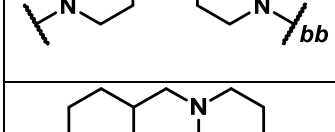
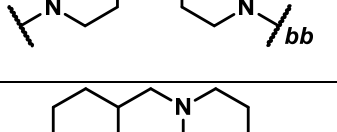
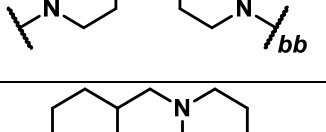
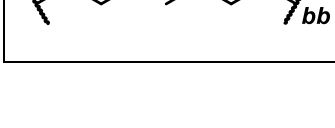
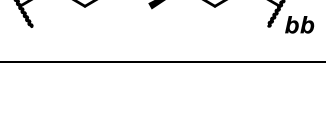
En algunas realizaciones, **L** es –**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb***. En algunas realizaciones, **$L^{A3}$** es -NH- o -N(alquil $C_{1-3}$)- (por ejemplo, -NH-). En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F**.**

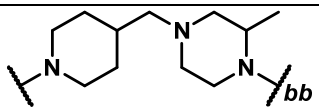
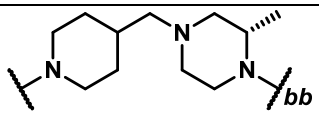
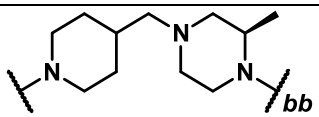
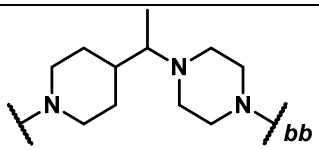
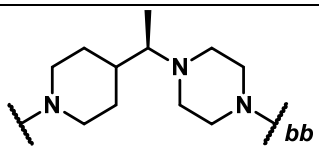
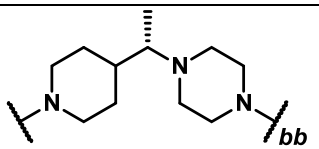
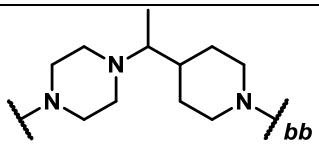
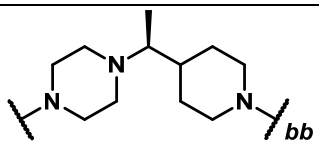
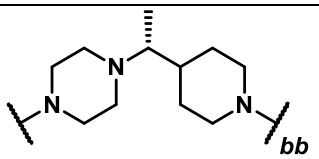
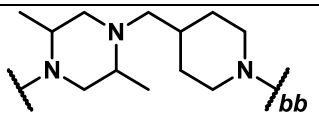
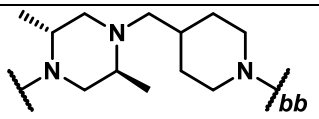
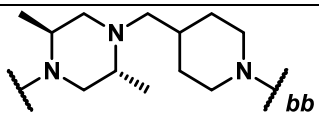
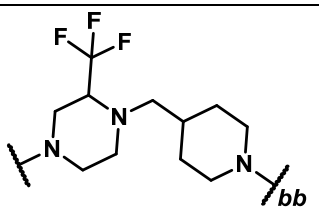
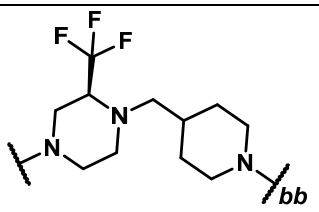
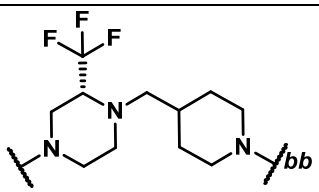
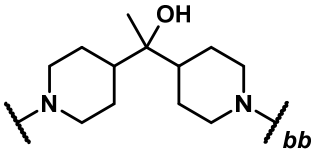
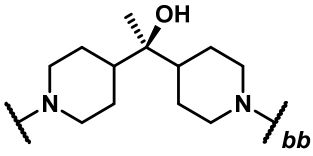
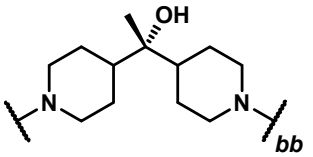
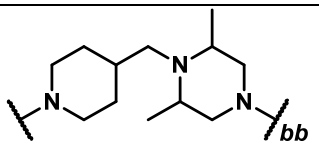
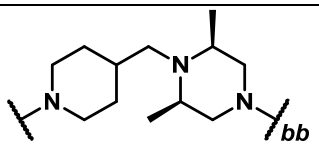
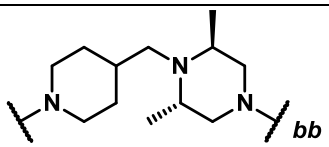
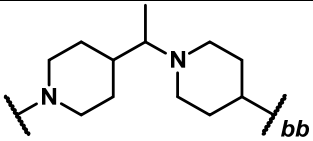
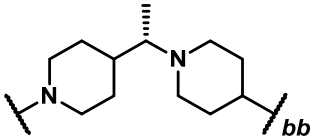
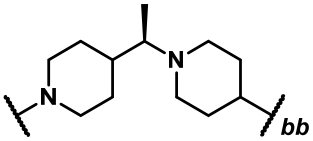
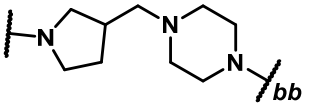
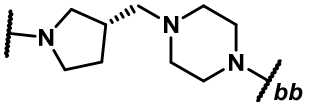
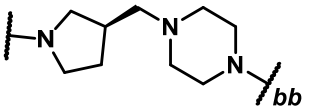
En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 **$R^a$**. En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F**.**

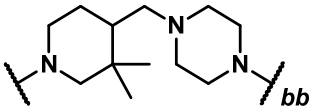
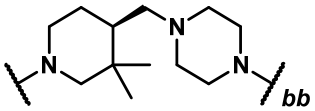
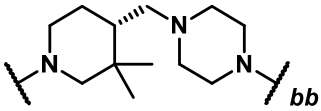
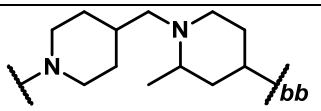
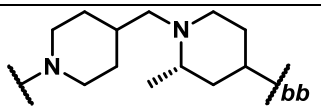
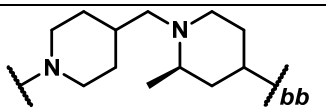
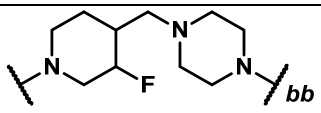
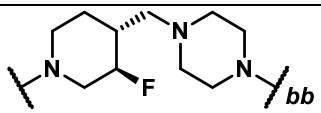
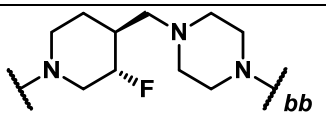
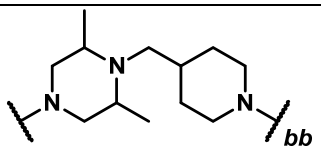
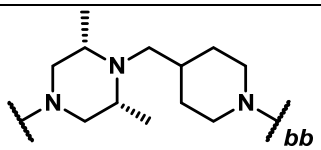
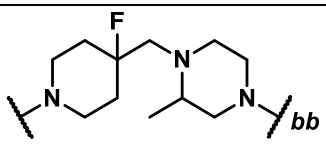
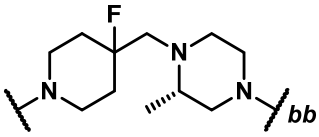
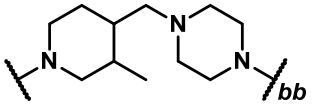
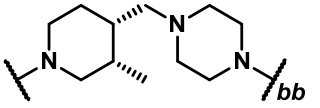
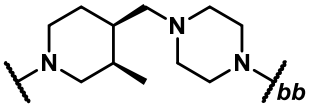
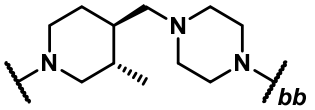
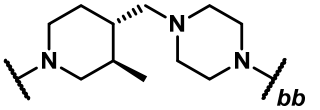
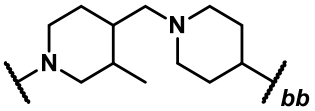
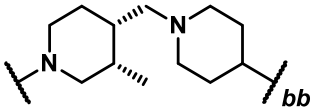
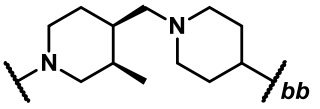
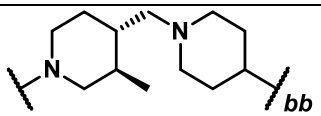
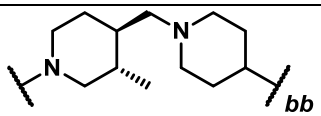
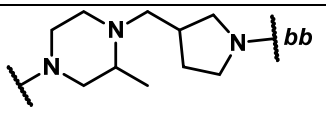
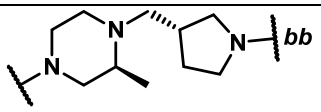
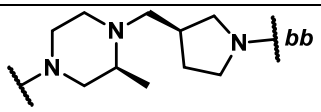
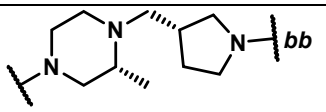
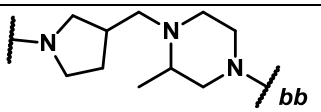
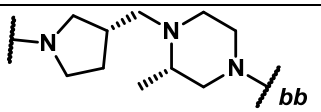
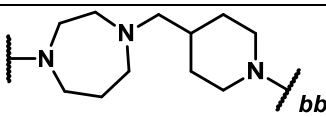
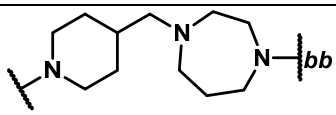
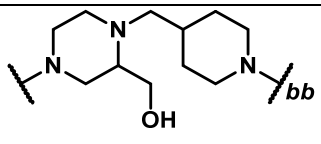
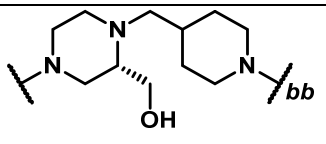
En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**. En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**. En algunas realizaciones, **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En algunas realizaciones, cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F**.**

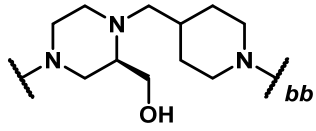
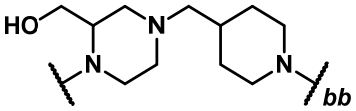
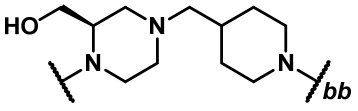
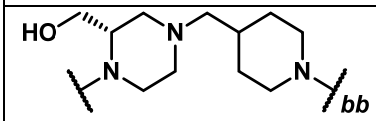
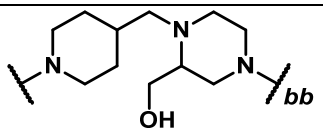
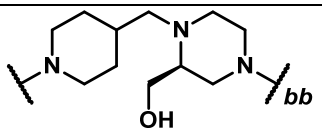
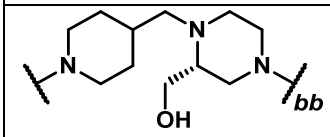
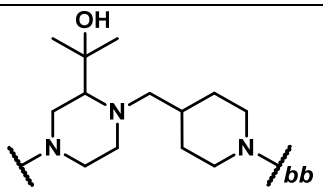
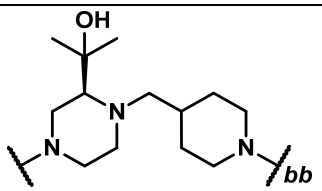
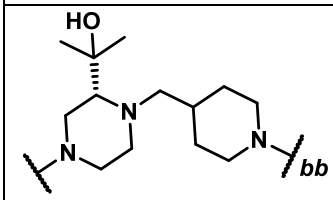
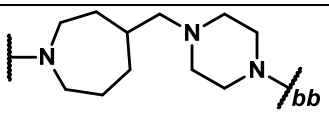
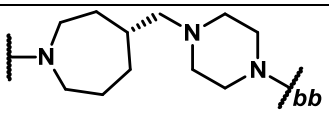
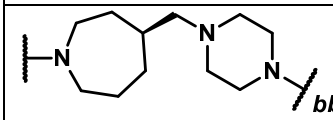
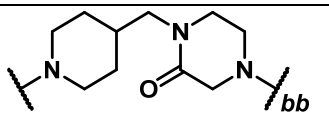
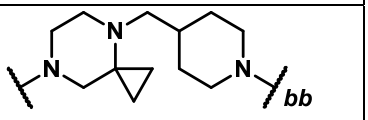
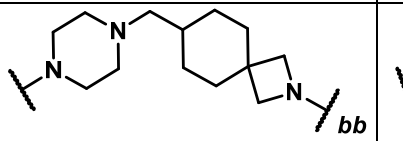
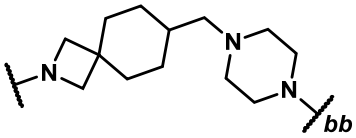
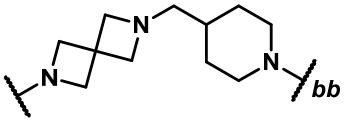
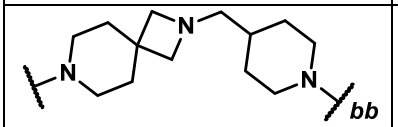
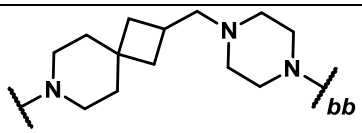
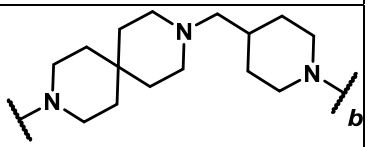
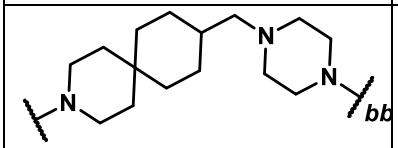
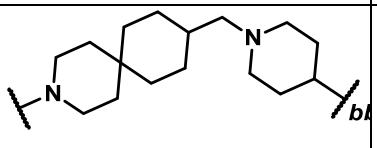
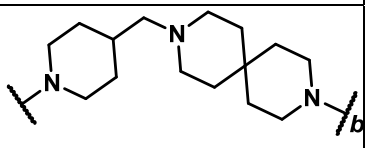
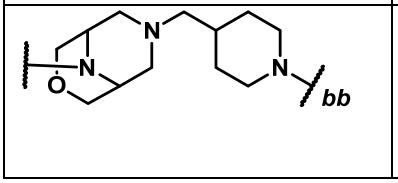
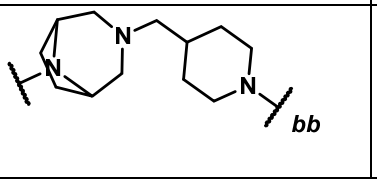
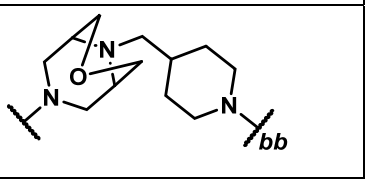
En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

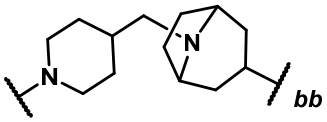
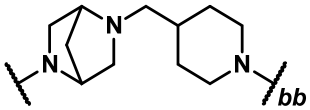
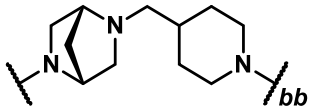
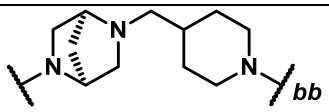
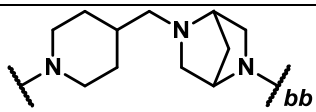
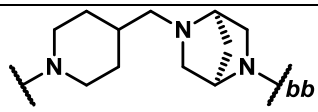
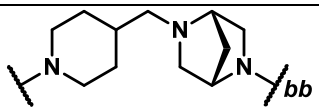
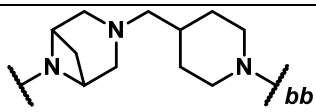
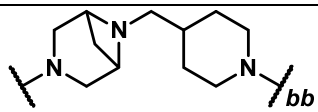
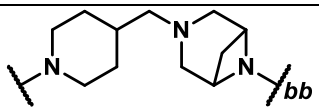
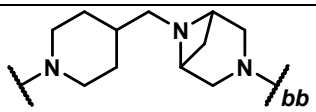
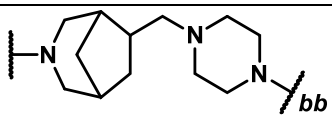
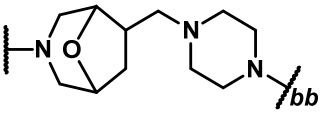
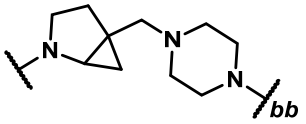
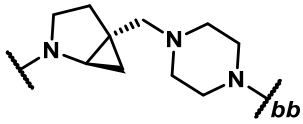
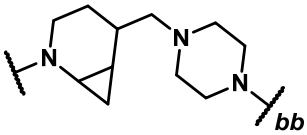
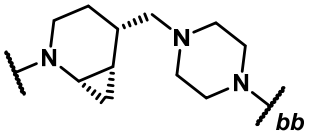
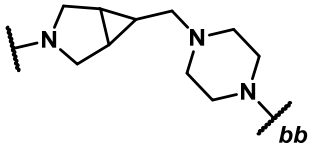
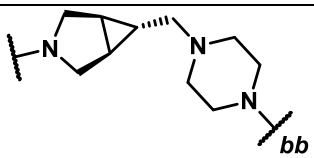
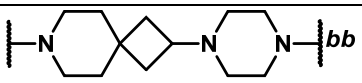
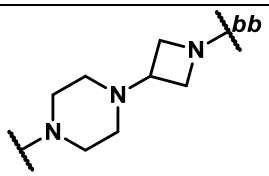
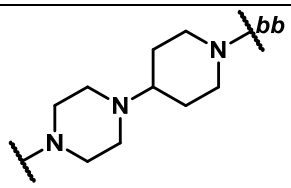
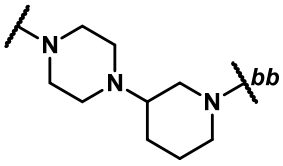
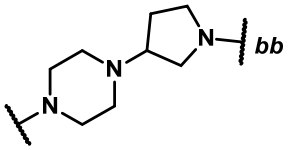
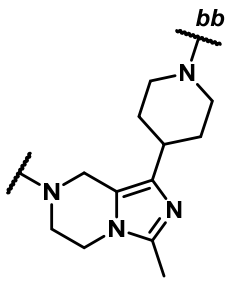
**Tabla L**

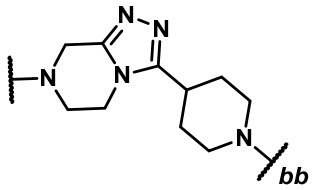
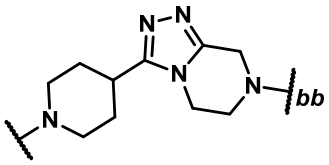
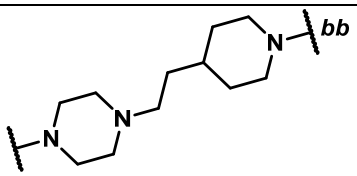
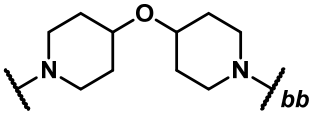
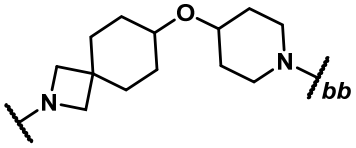
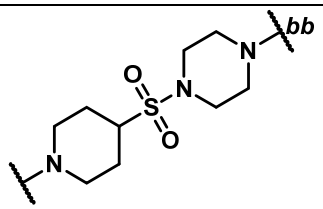
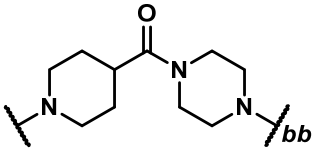
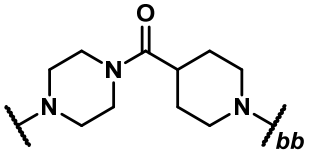
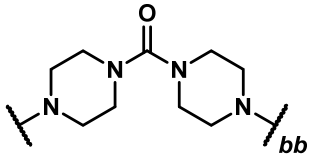
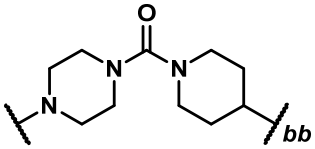
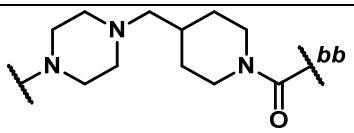
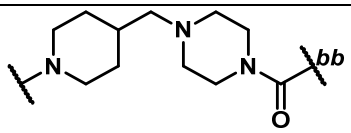
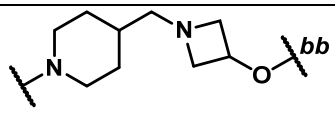
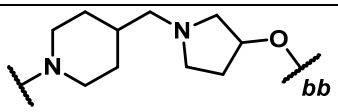
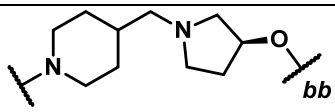
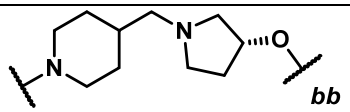
| Ejemplos donde **L** es $–L^{A4}\text{-}L^{A1}\text{-}L^{A4}\text{-}_{bb}$ | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

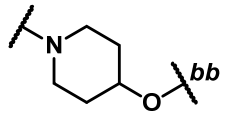
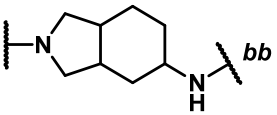
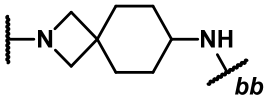
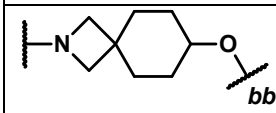
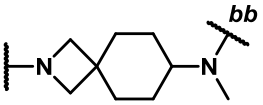
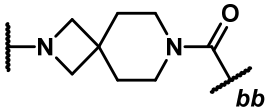
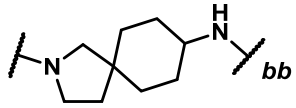
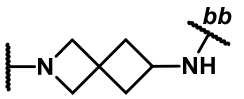
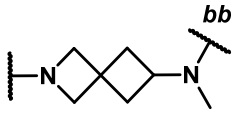
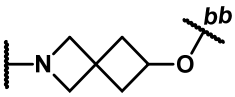
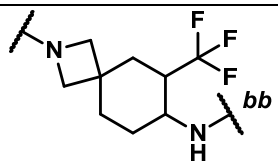
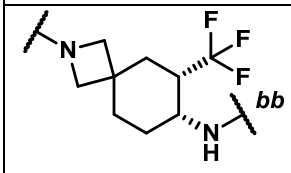
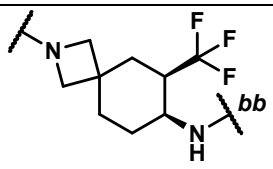
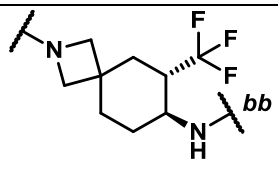
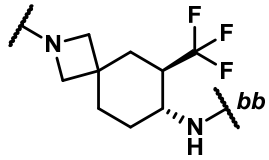
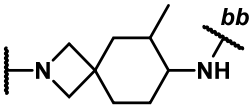
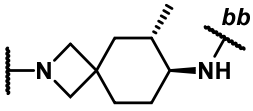
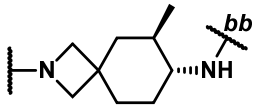
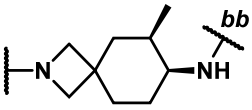
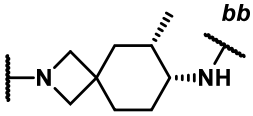
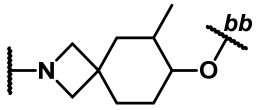
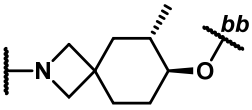
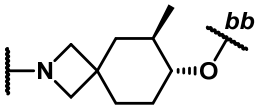
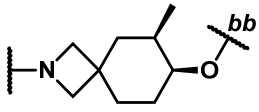
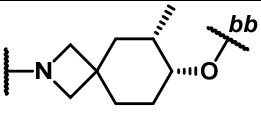
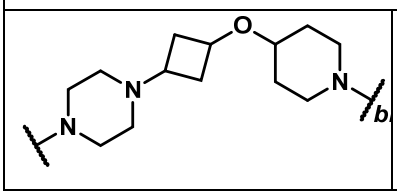
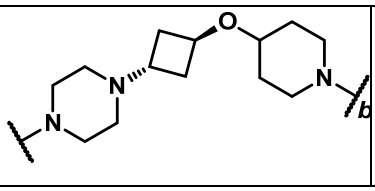
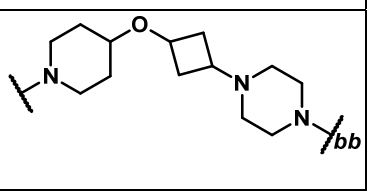
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

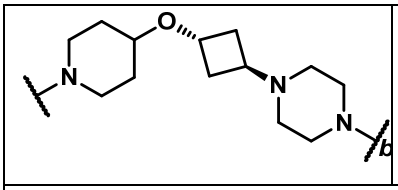
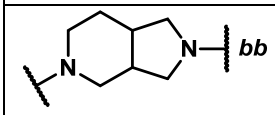
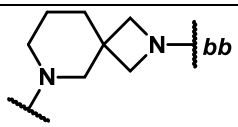
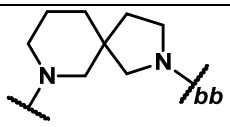
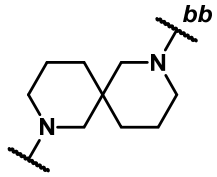
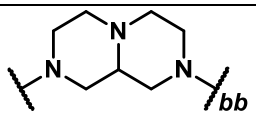
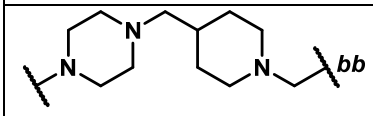
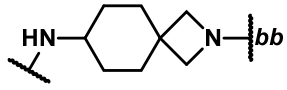
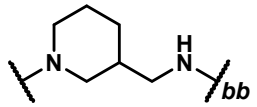
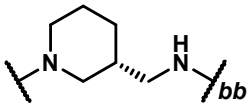
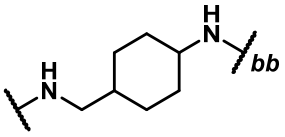
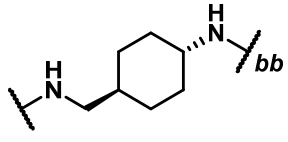
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |
| Ejemplos donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A4}$-*bb* | | |
|  |  |  |
|  |  |  |

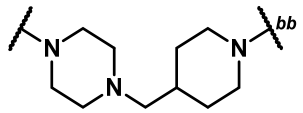
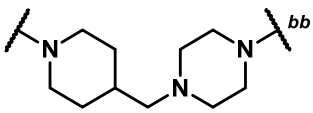
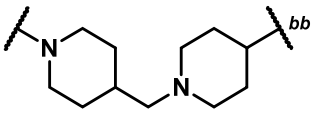
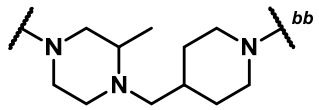
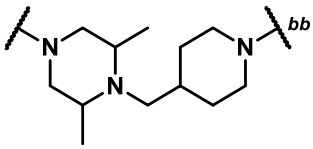
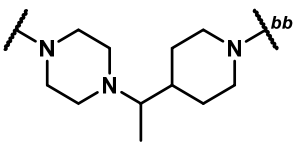
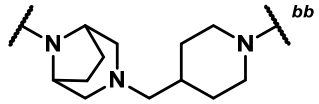
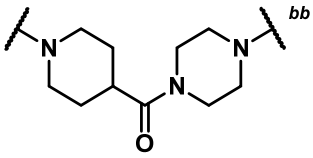
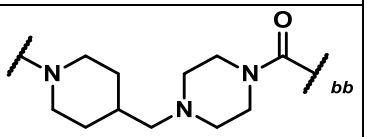
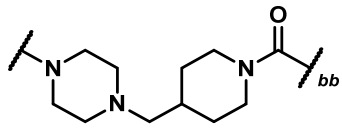
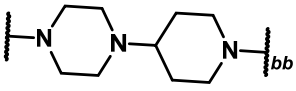
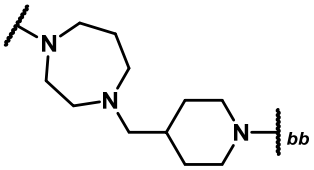
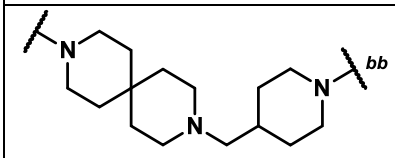
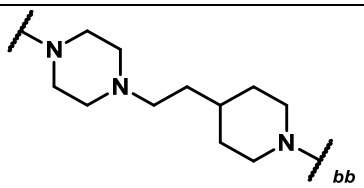
| | | |
|---|---|---|
|  |  | |
| Ejemplo donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-*bb* | | |
|  | | |
| Ejemplos donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A3}$-$L^{A4}$-*bb* | | |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |
| Ejemplos donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb* | | |
|  |  |  |
|  |  |  |
| Ejemplos donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb* | | |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |
| Ejemplos donde **L** es -$L^{A4}$-$L^{A4}$-$L^{A3}$-$L^{A4}$-*bb* o -$L^{A4}$-$L^{A3}$-$L^{A4}$-$L^{A4}$-*bb* | | |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  | | |
| Ejemplos donde **L** es -$L^{A4}$- | | |
|  |  |  |
|  |  | |
| Ejemplo donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb* | | |
|  | | |
| Ejemplo donde **L** es –$L^{A4}$-$L^{A1}$-*bb* | | |
|  | | |
| Ejemplo donde **L** es -$L^{A3}$-$L^{A4}$-*bb* | | |
|  | | |
| Ejemplos donde **L** es -$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A3}$-*bb* o -$L^{A3}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb* | | |
|  |  |  |
|  | | |

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a**:

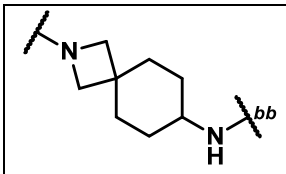
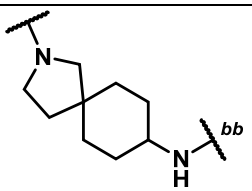
**Tabla L1-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L2-a**:

**Tabla L2-a**

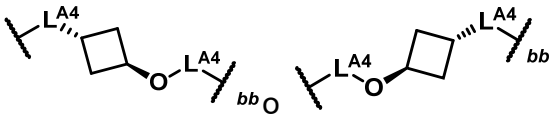
| | | |
|---|---|---|
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, **L** es -$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb*** o -$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

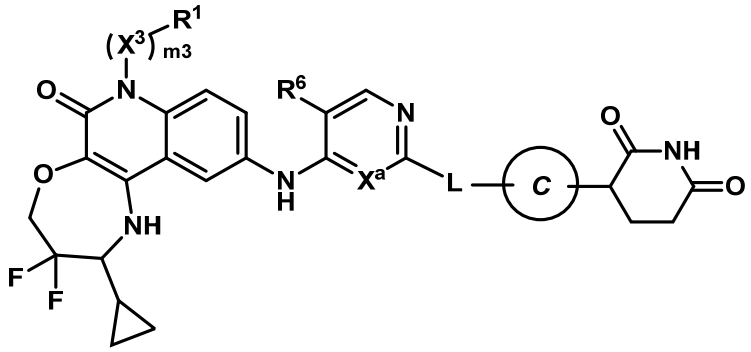
En algunas realizaciones, **L** es -$\mathbf{L^{A4}}$-(cicloalquilen $C_{3-6}$)-O-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb*** o -$\mathbf{L^{A4}}$-O-(cicloalquilen $C_{3-6}$)-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***, en donde el cicloalquileno $C_{3-6}$ está opcionalmente

sustituido con 1-2 $\mathbf{R^a}$; y cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros (por ejemplo, 6 miembros)) opcionalmente sustituido con 1-2 $\mathbf{R^a}$.

En algunas realizaciones, **L** es  , en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 $\mathbf{R^a}$.

En algunas realizaciones, **L** es $\mathbf{L^{A4}}$, en donde el $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico o tricíclico de 6-12 miembros (por ejemplo, heterociclileno bicíclico de 8-12 miembros (por ejemplo, heterociclileno bicíclico de 9-11 miembro) opcionalmente sustituido con 1-2 $\mathbf{R^a}$.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) son compuestos de Fórmula (**I-aa**):



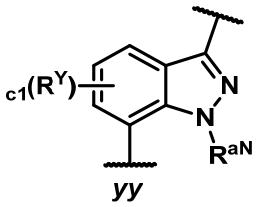
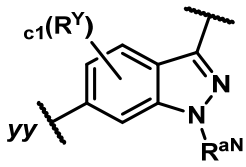
Fórmula (**I-aa**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$; y

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\boldsymbol{bb}$,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa**), cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

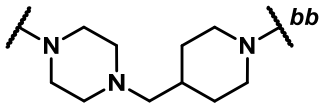
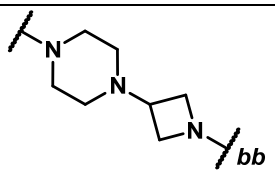
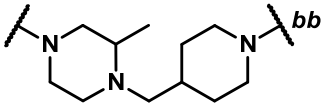
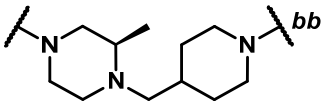
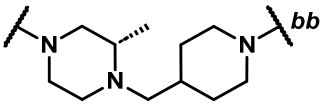
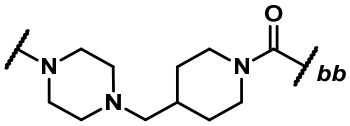
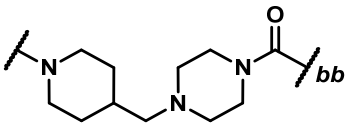
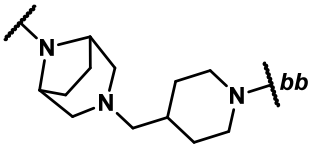
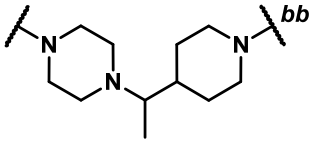
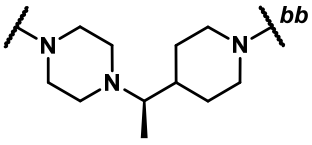
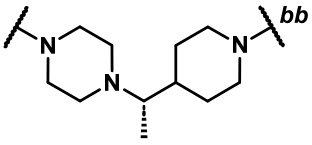
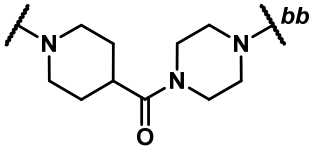
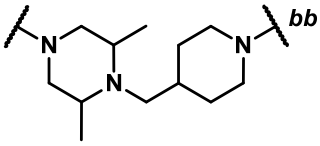
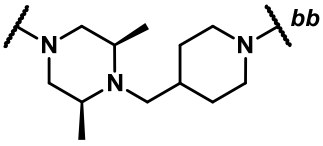
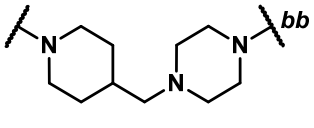
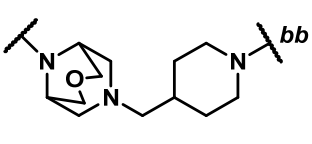
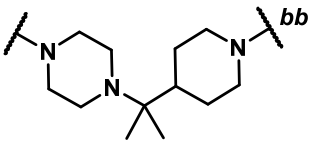
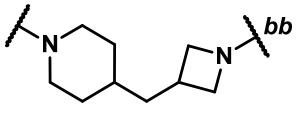
el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$,

en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

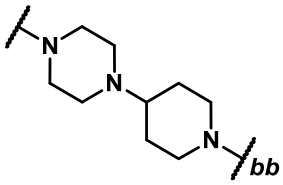
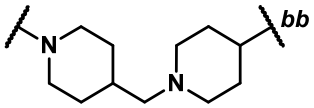
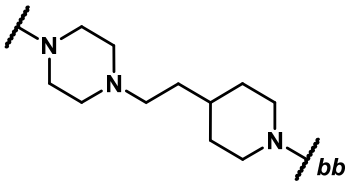
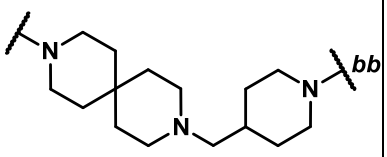
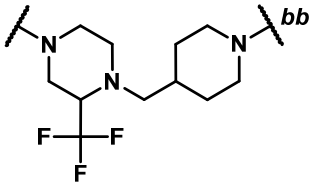
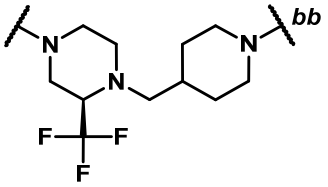
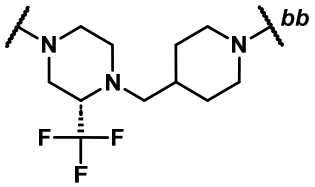
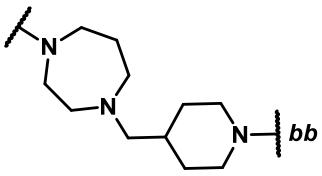
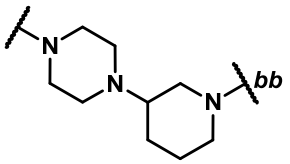
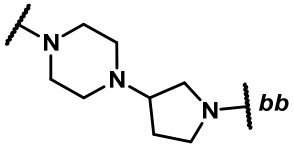
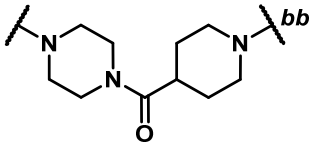
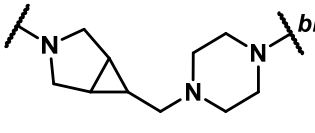
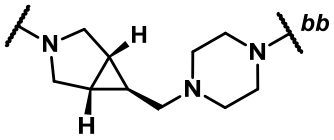
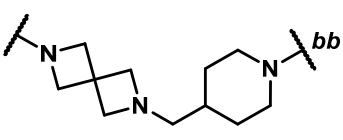
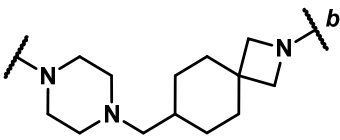
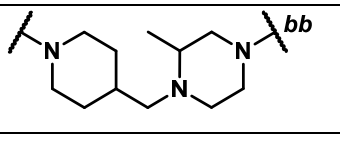
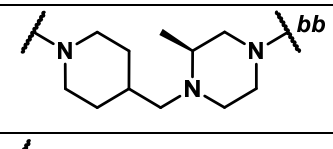
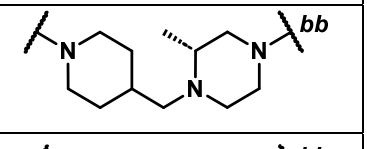
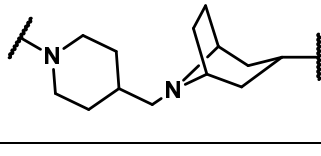
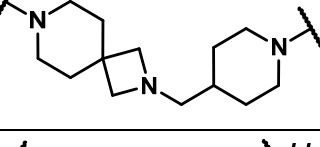
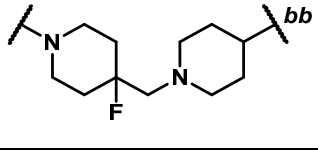
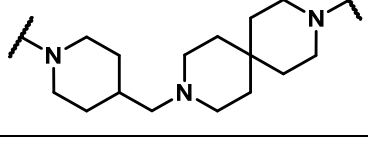
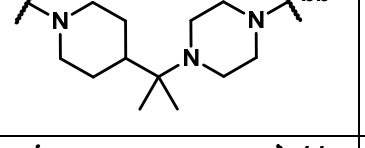
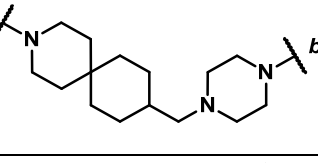
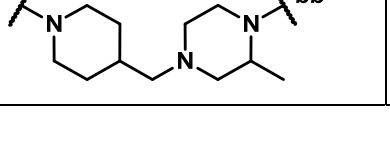
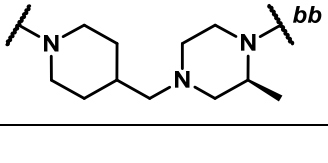
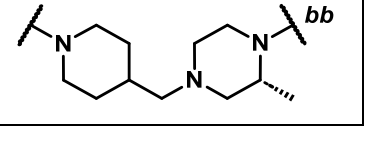
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa**), **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\textit{bb}$; y $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$ o CHMe.

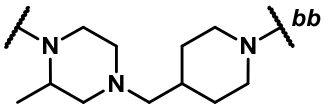
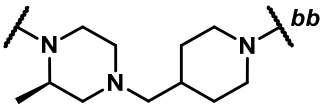
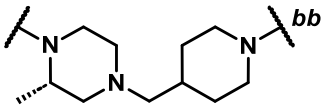
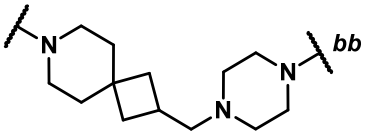
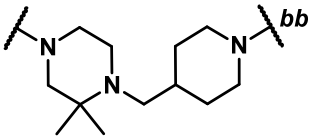
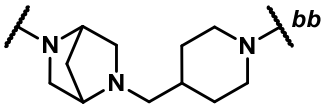
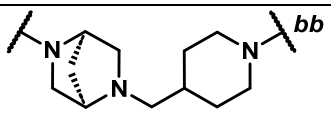
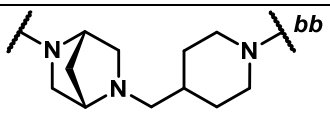
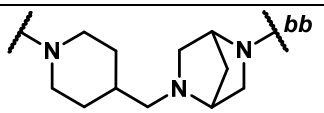
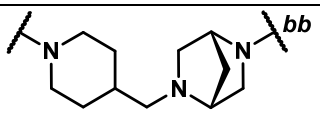
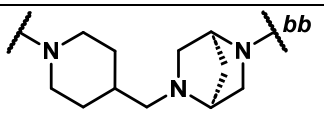
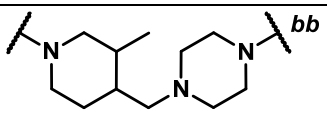
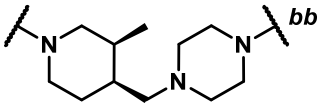
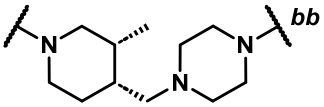
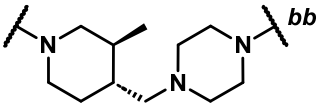
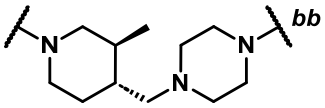
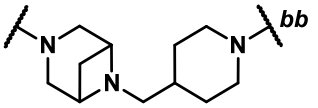
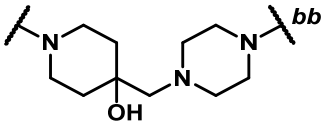
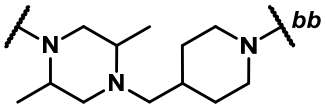
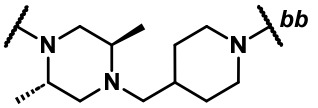
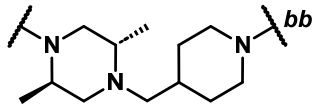
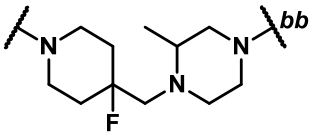
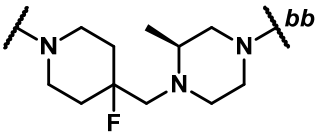
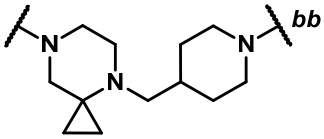
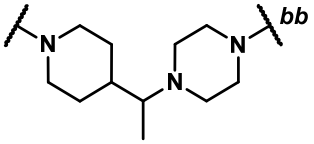
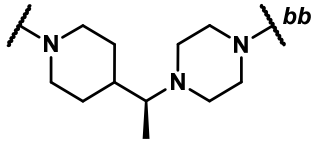
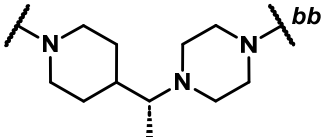
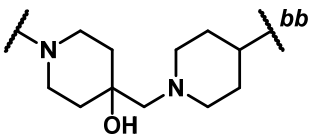
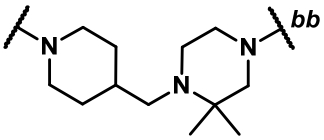
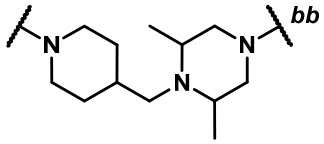
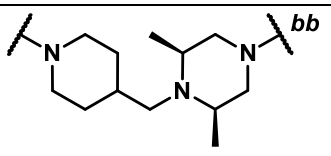
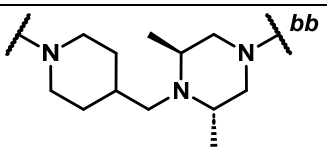
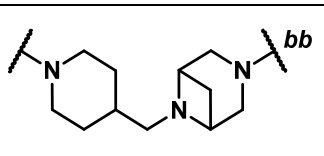
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa**), **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a**.

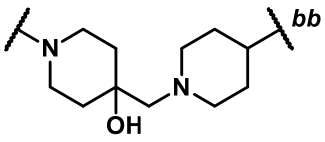
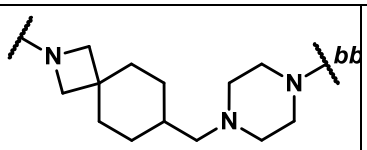
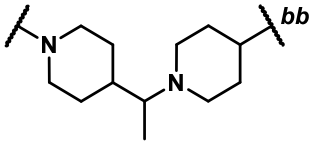
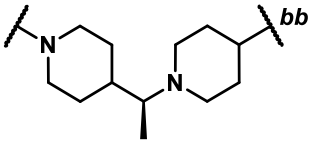
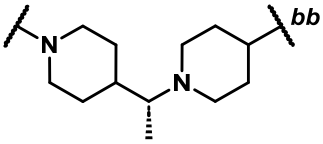
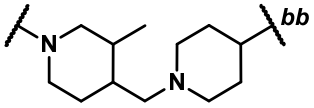
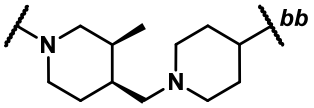
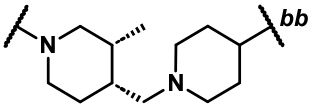
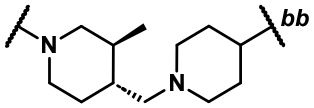
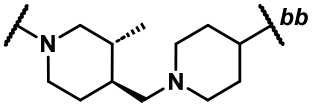
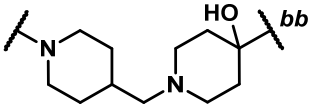
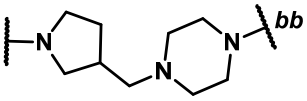
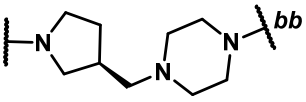
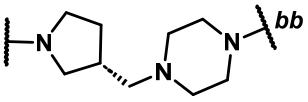
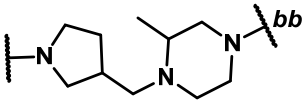
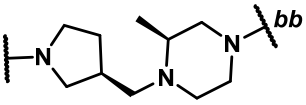
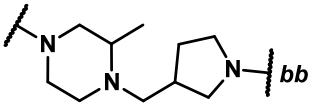
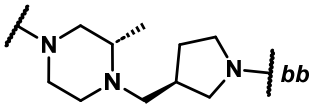
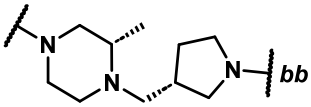
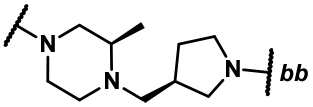
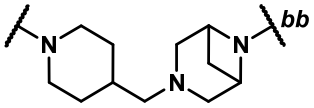
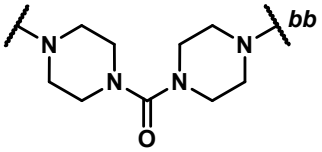
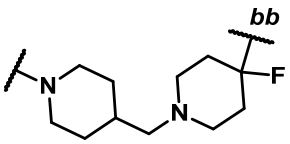
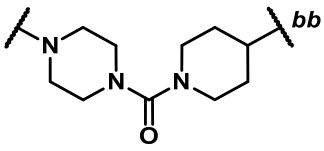
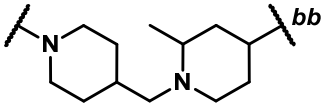
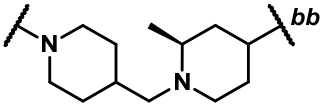
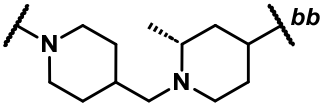
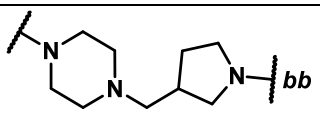
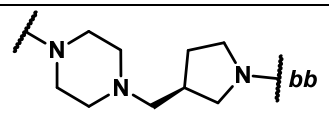
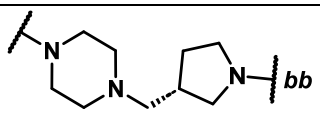
**Tabla L-I-a**

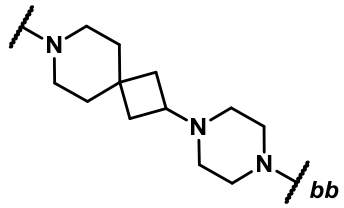
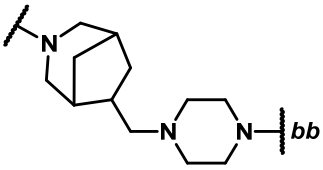
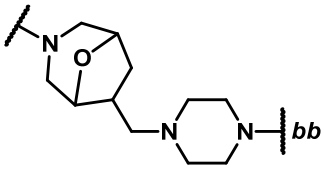
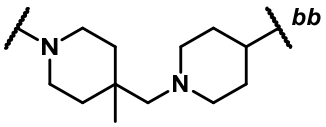
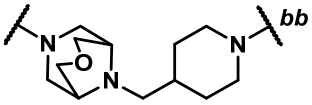
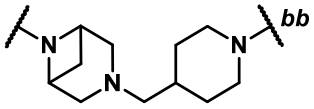
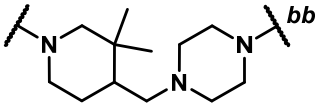
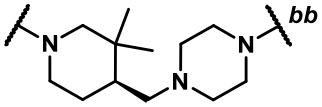
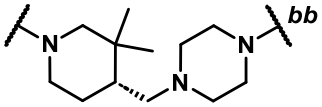
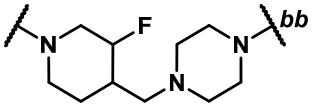
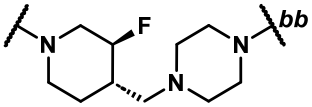
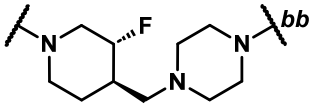
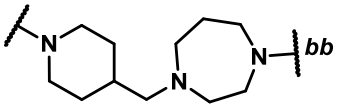
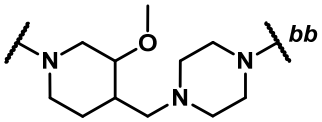
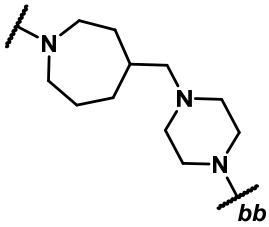
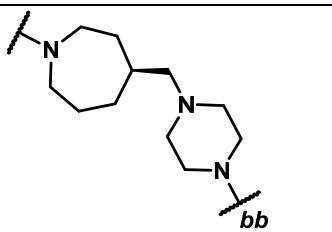
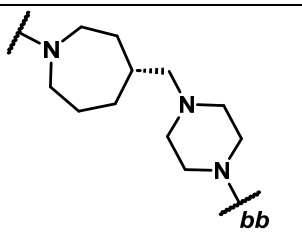
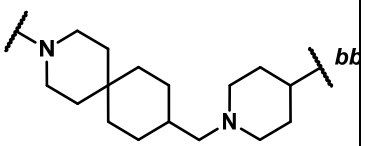
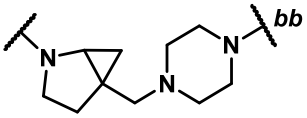
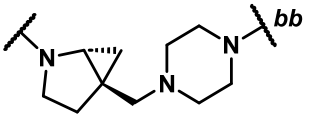
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

30

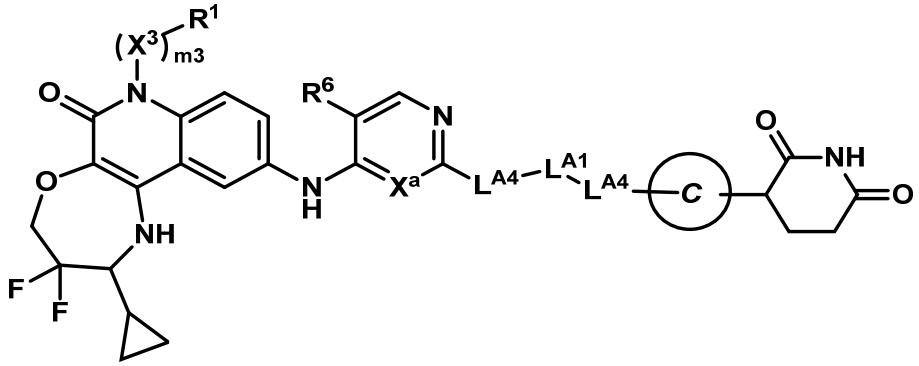
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-1**):



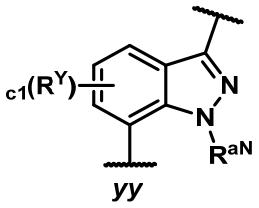
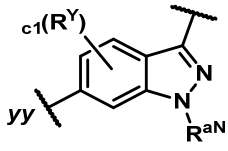
Fórmula (**I-aa-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

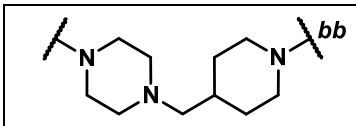
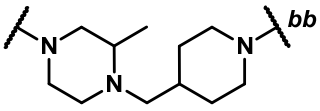
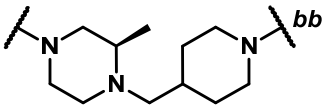
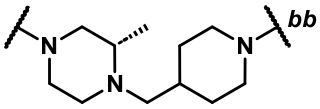
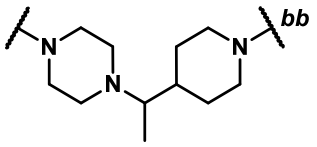
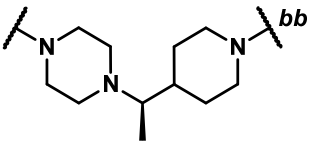
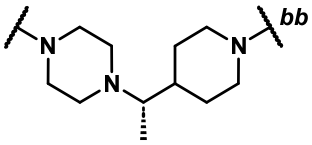
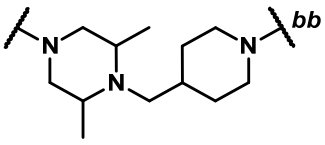
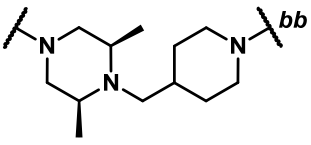
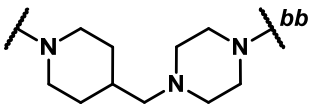
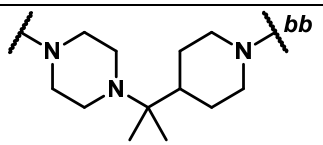
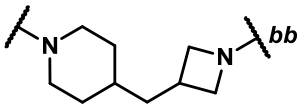
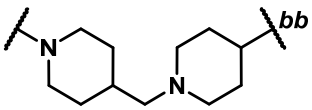
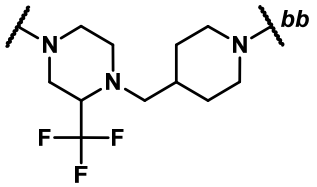
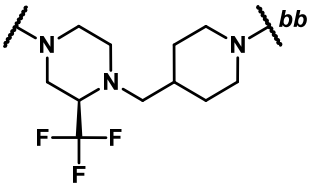
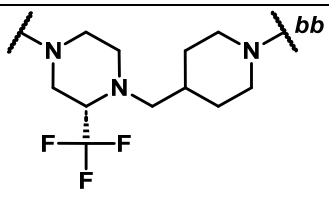
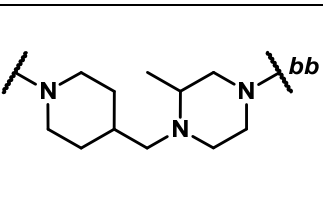
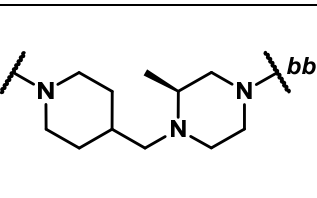
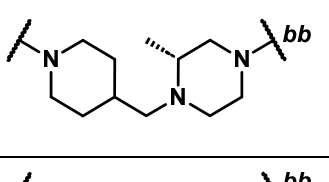
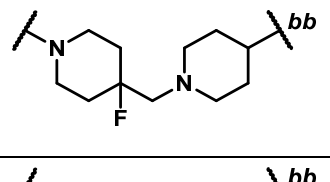
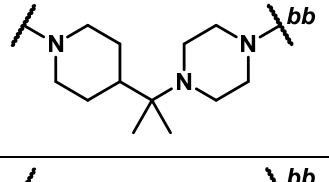
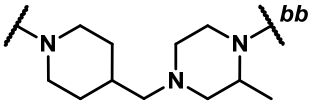
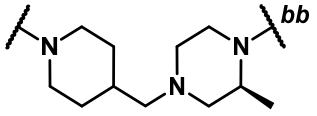
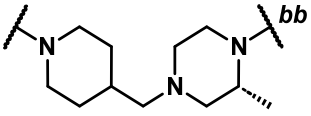
cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

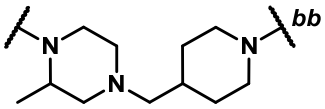
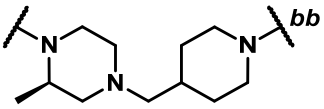
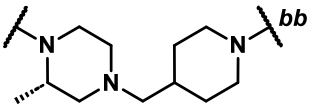
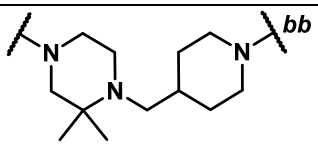
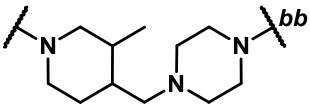
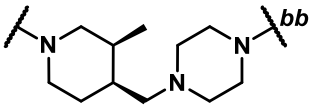
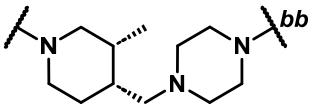
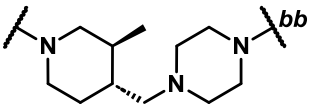
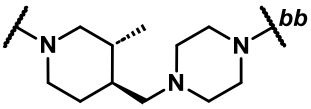
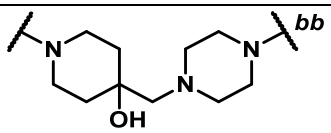
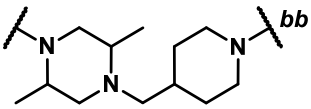
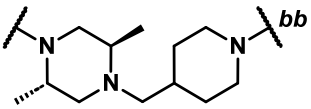
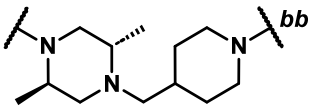
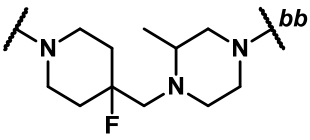
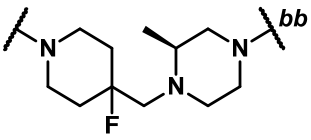
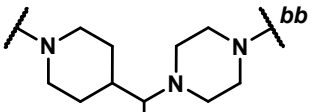
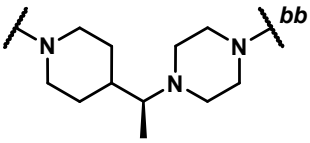
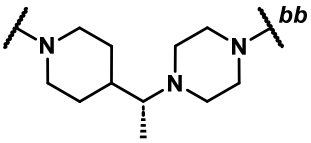
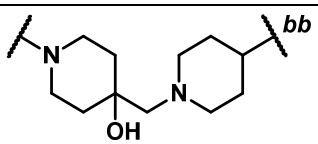
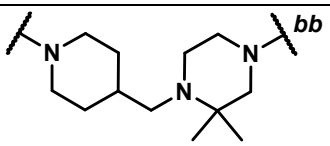
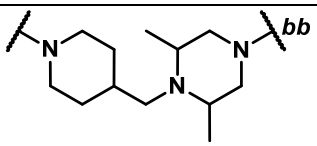
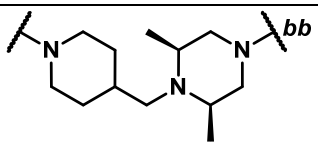
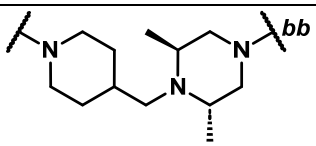
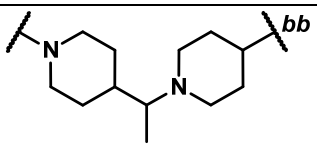
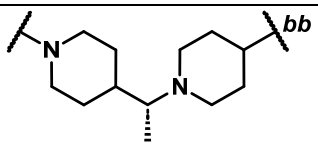
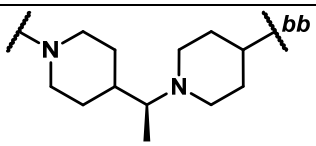
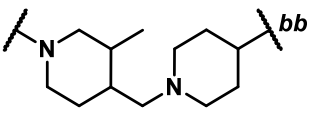
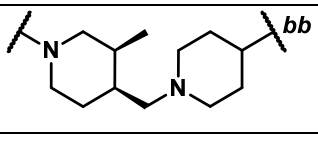
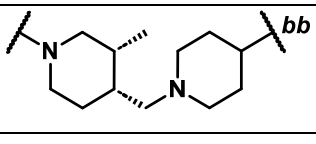
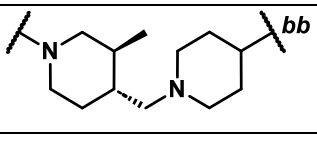
cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional, y

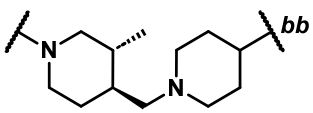
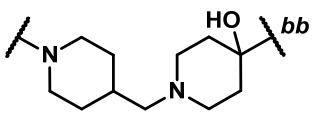
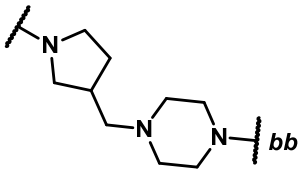
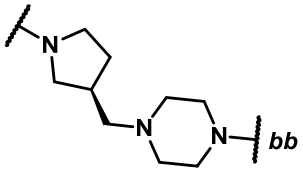
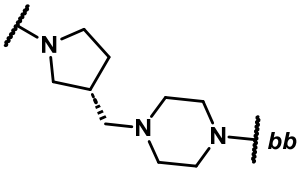
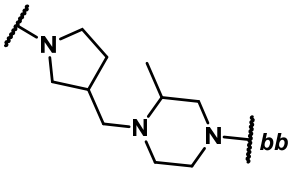
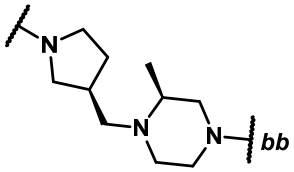
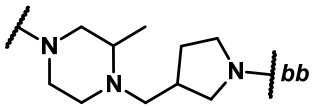
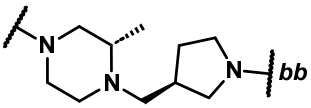
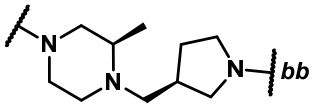
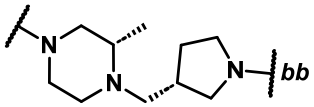
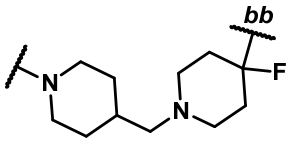
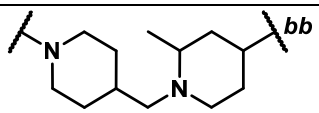
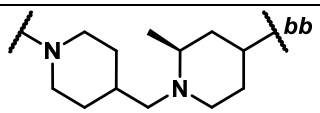
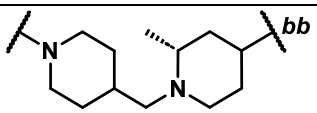
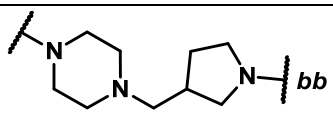
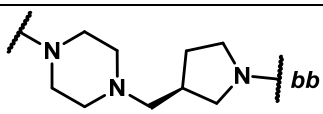
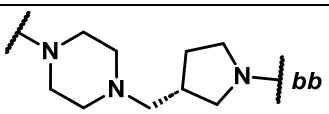
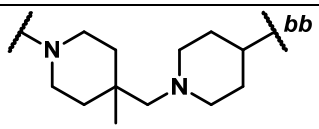
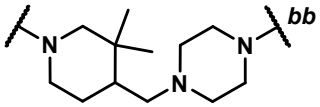
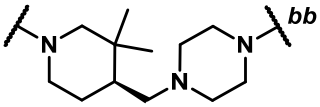
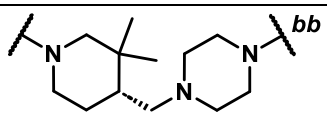
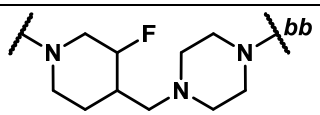
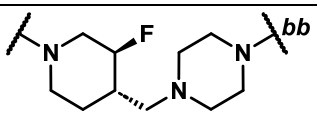
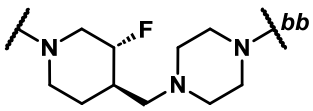
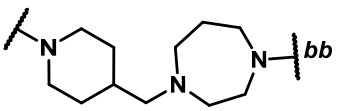
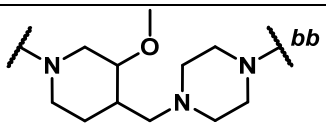
cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

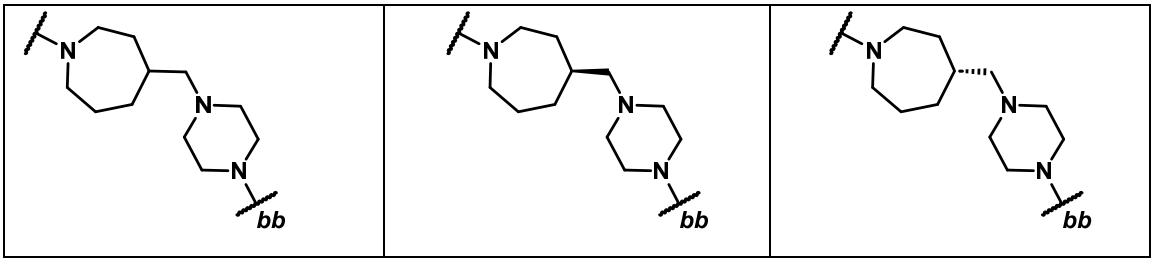
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-1**), el resto -$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$- se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-1**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-a-1**

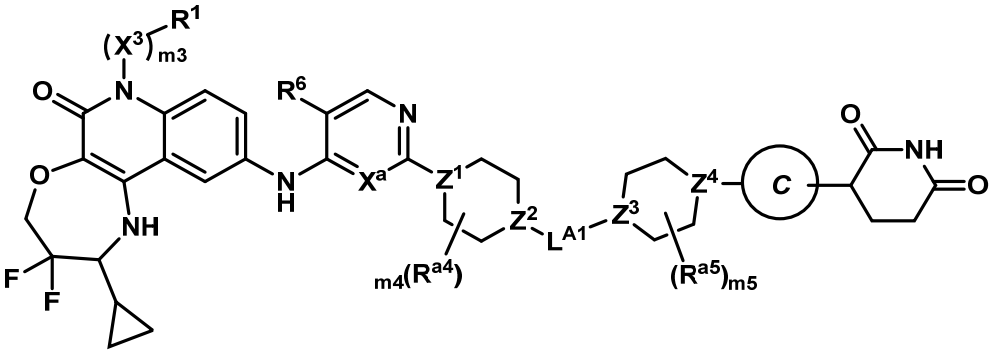
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-2**):



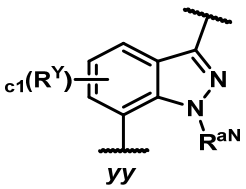
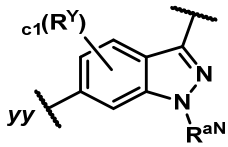
Fórmula (**I-aa-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**$Z^1$** y **$Z^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a4}$** y N;

**$Z^3$** y **$Z^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a5}$** y N,

con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m5** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

cada **$R^{a4}$** y **$R^{a5}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; y **$Z^2$** es CH o C**$R^{a4}$**. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH o C**$R^{a4}$**; y **$Z^3$** es N.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH o C**$R^{a4}$**; **$Z^3$** es N; y **$Z^4$** es CH o C**$R^{a5}$**.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CH; y **m4** y **m5** son ambos 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CH; uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y **m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CH; uno de **m4** y **m5** es 1; el otro de **m4** y **m5** es 0; y el **$R^{a4}$** o **$R^{a5}$** cuando está presente es metilo. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CH; **m4** es 1; y **m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CH; **m4** es 1; **m5** es 0; y **$R^{a4}$** es metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; y **$Z^4$** es C**$R^{a5}$** (por ejemplo, CF). En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es CF; y **m4** y **m5** son ambos 0.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH o C**$R^{a4}$**; **$Z^3$** es N; y **$Z^4$** es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es N; y **m4** y **m5** son ambos 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), **$Z^1$** es N; **$Z^2$** es CH; **$Z^3$** es N; **$Z^4$** es N; uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y

**m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $Z^1$ es N; $Z^2$ es CH; $Z^3$ es N; $Z^4$ es N; uno de **m4** y **m5** es 1; el otro de **m4** y **m5** es 0; y the $R^{a4}$ o $R^{a5}$ cuando está presente es metilo. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $Z^1$ es N; $Z^2$ es CH; $Z^3$ es N; $Z^4$ es N; **m4** es 1; **m5** es 0. En algunas realizaciones, $R^{a4}$ es metilo.

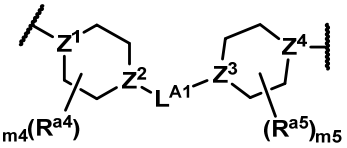
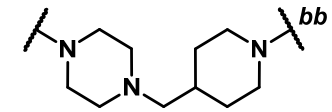
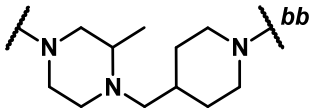
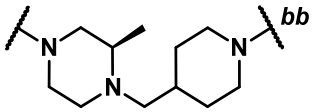
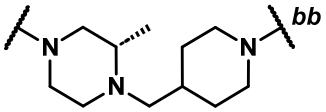
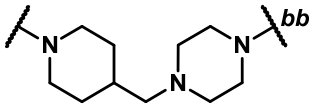
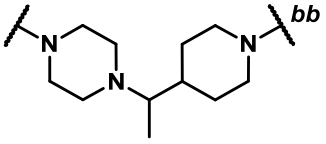
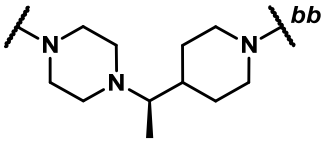
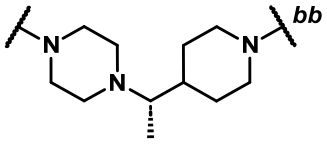
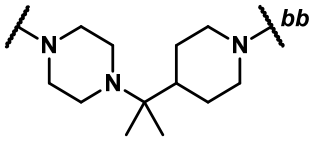
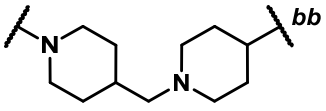
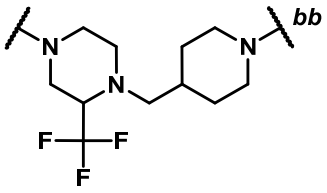
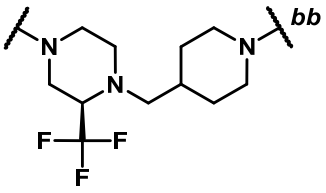
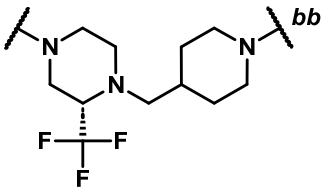
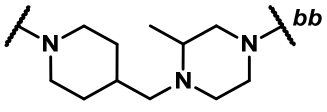
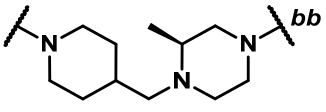
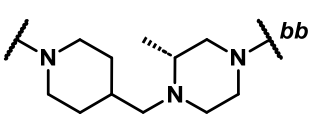
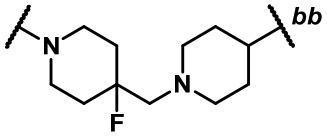
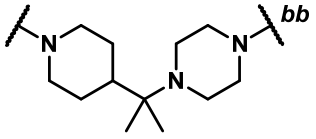
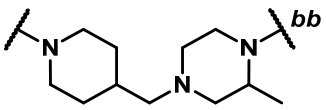
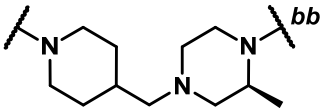
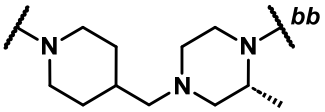
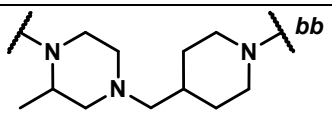
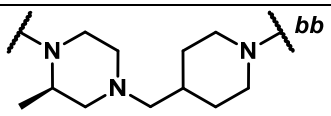
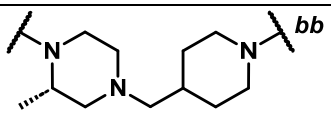
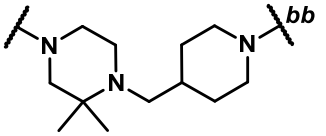
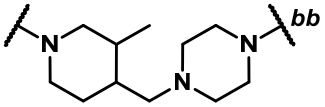
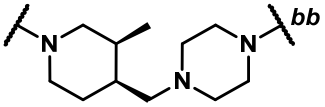
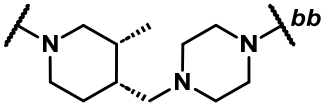
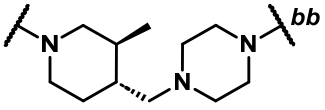
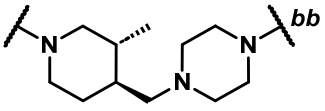
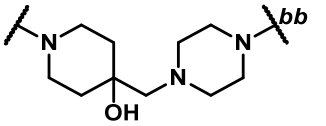
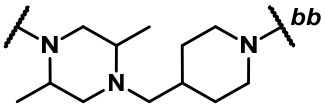
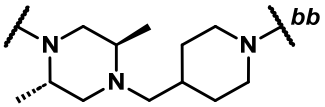
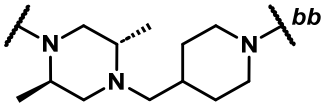
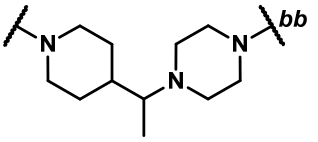
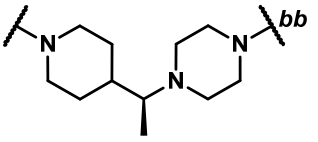
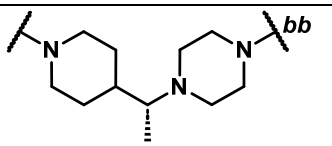
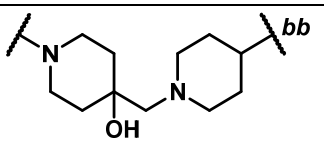
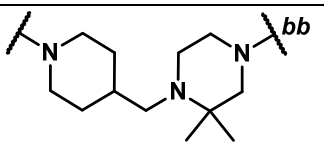
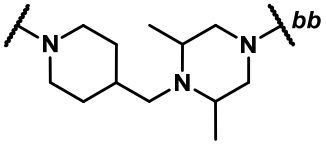
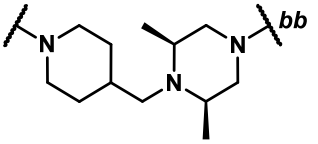
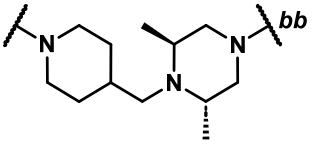
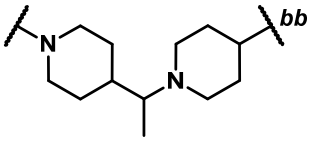
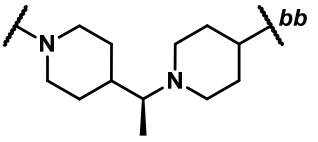
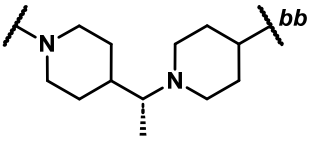
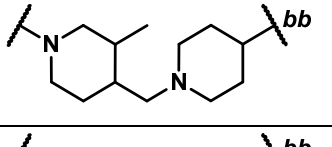
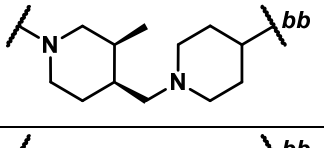
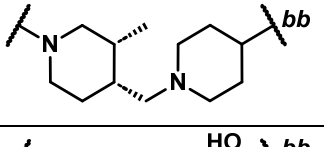
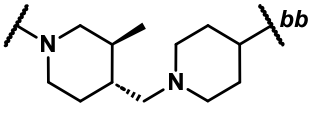
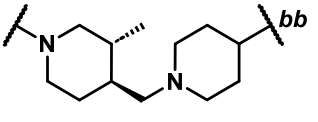
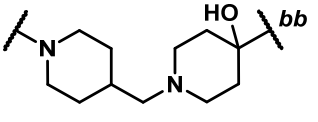
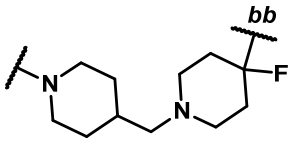
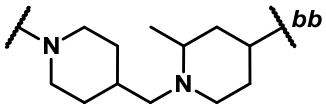
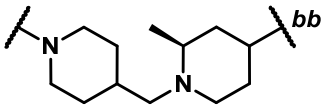
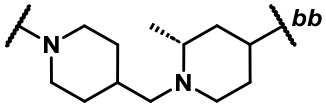
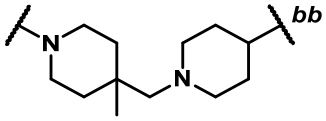
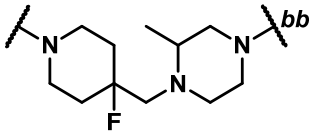
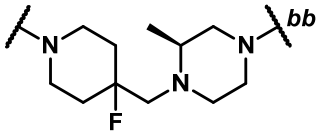
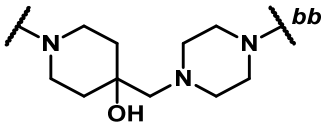
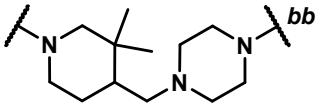
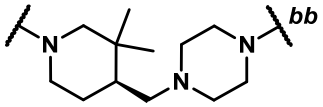
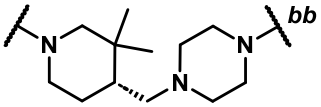
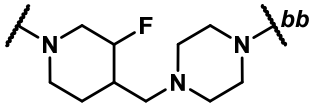
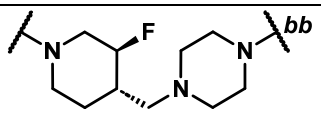
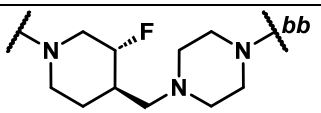
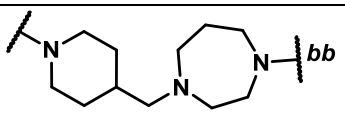
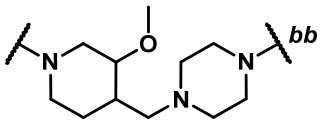
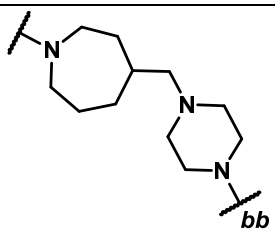
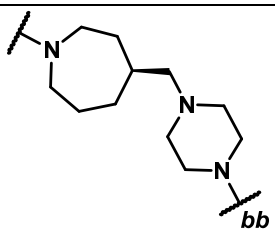
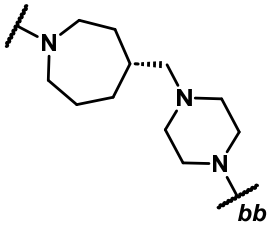
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-2**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

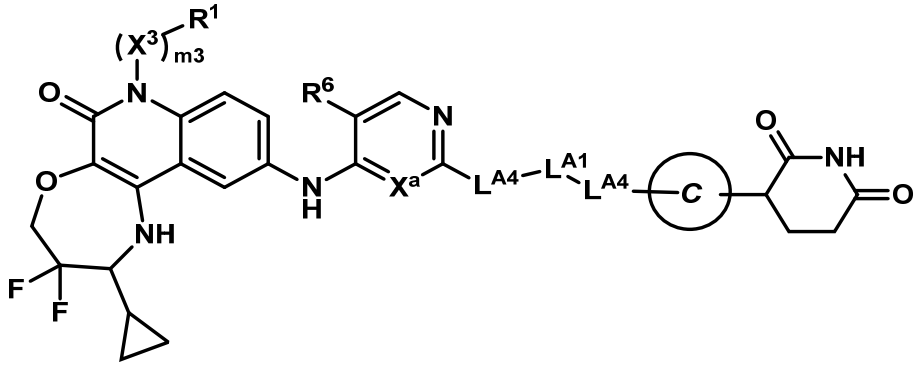
**Tabla L-I-a-2**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-3**):



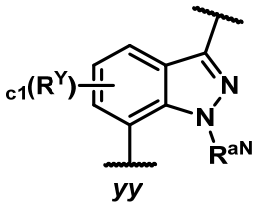
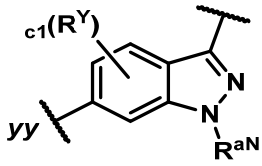
Fórmula (**I-aa-3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

un **$L^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**; y

el otro **$L^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-3**), cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

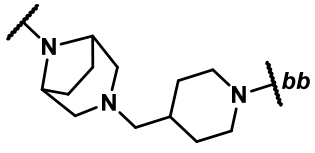
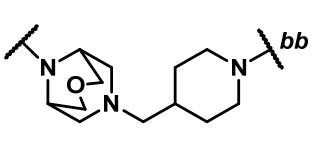
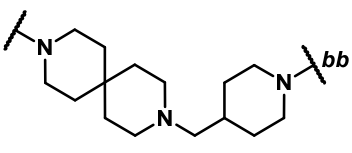
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 7, 9 u 11) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

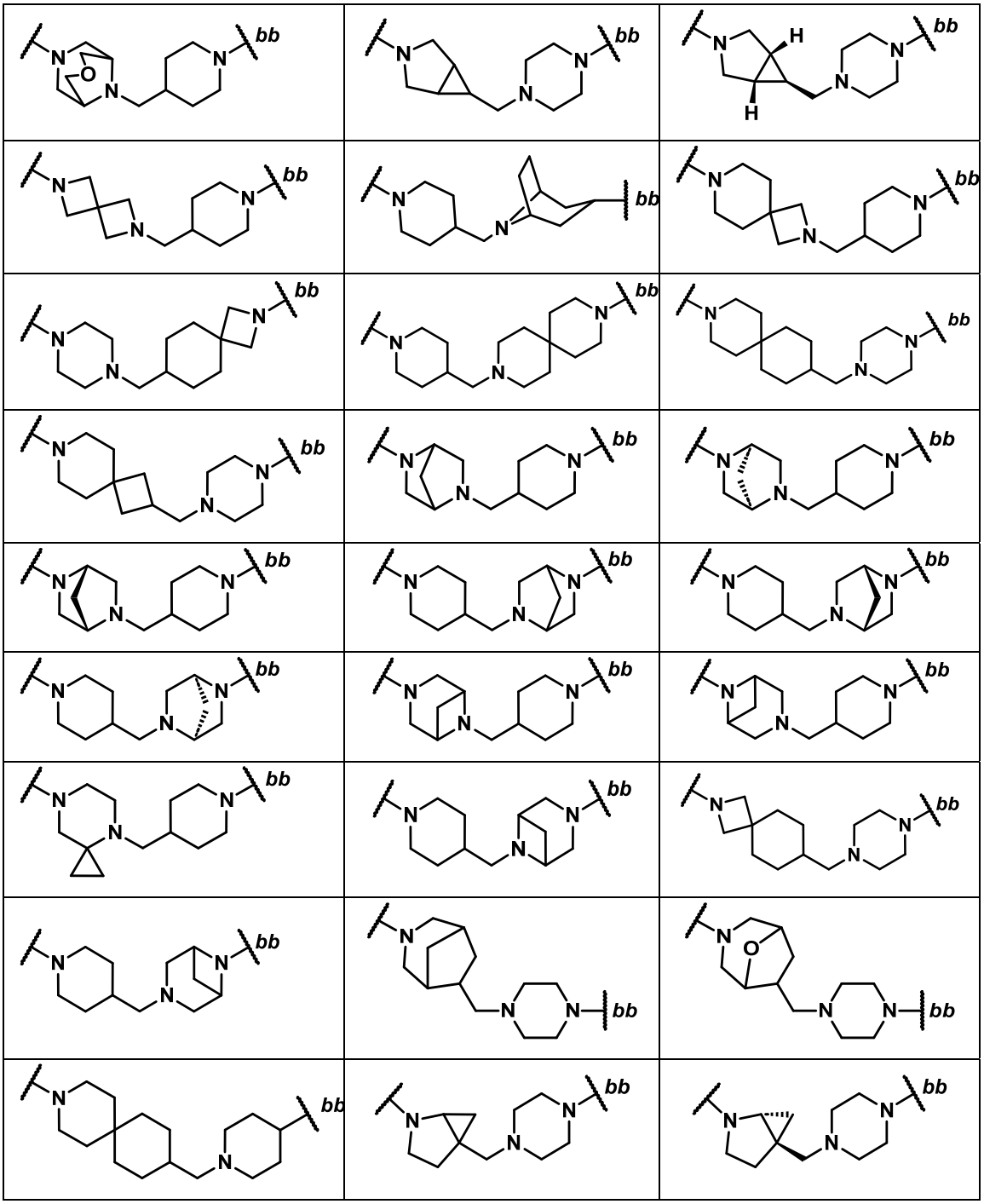
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico unido por puente de 6-12 (por ejemplo, 7, 8 o 9) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico condensado de 6-12 (por ejemplo, 6) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

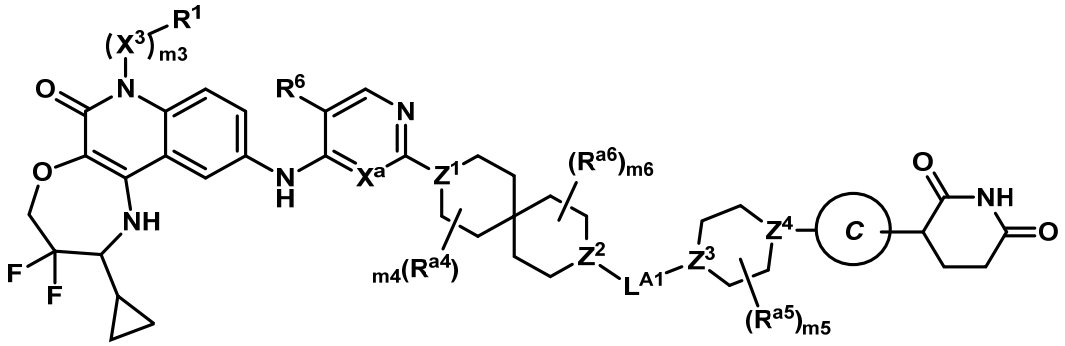
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-3**), el resto -$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$- se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-3**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-a-3**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |



En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-4**):



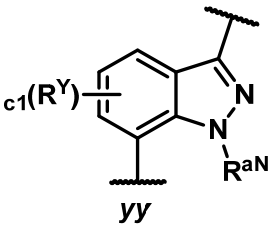
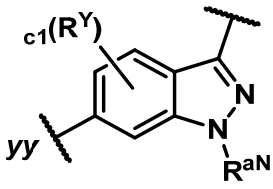
Fórmula (**I-aa-4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**$Z^1$** y **$Z^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a4}$** y N;

**$Z^3$** y **$Z^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a5}$** y N,

con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m6** son independientemente 0 o 1;

**m5** es 0, 1 o 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$, $\mathbf{R^{a5}}$ y $\mathbf{R^{a6}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-4**), $\mathbf{Z^1}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; y $\mathbf{Z^2}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es N; $\mathbf{Z^3}$ es CH; y $\mathbf{Z^4}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es N; $\mathbf{Z^3}$ es CH; $\mathbf{Z^4}$ es N; y 2-3 (por ejemplo, 3) de **m4**, **m6**, y **m6** son 0.

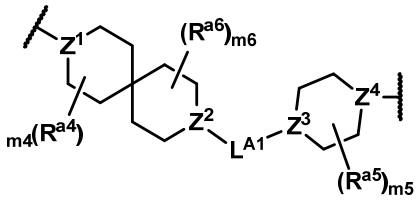
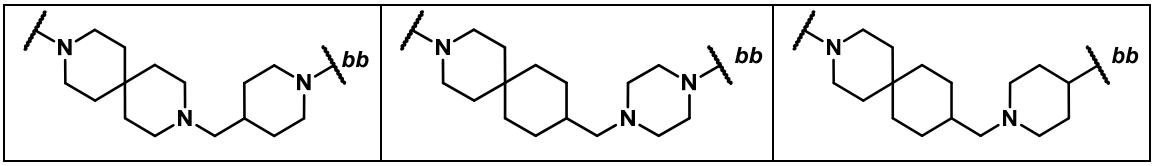
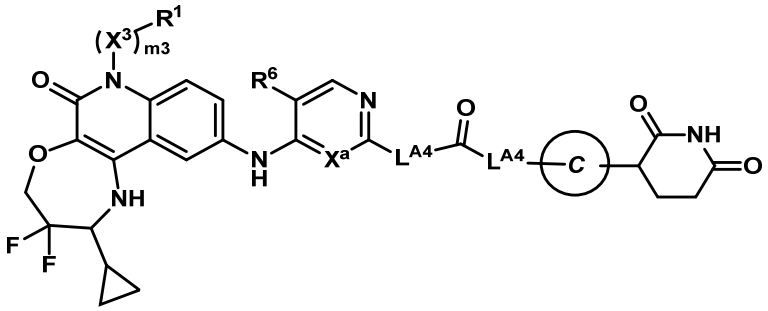
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-4**), el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-4**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-a-4**



En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-5**):



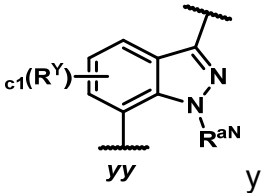
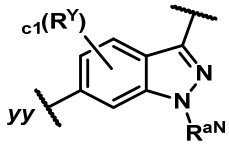
Fórmula (**I-aa-5**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

El **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$; y

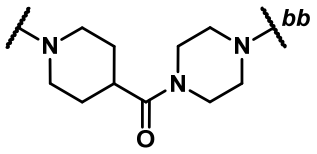
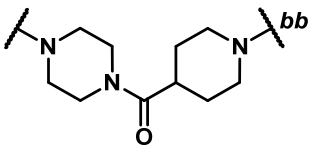
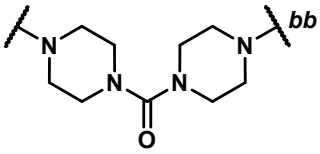
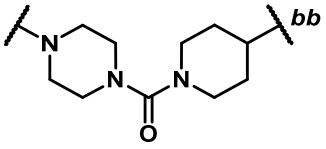
cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

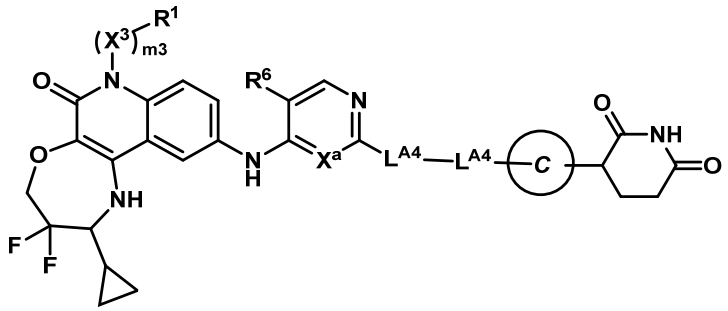
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-5**), cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. Por ejemplo, cada **$L^{A4}$** puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: piperazinileno y piperidinileno.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-5**), el resto -**$L^{A4}$**-C(=O)-**$L^{A4}$**- se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-5**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-a-5**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  | | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-aa**) son compuestos de Fórmula (**I-aa-6**):



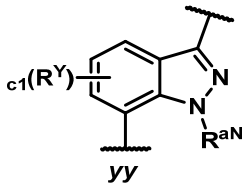
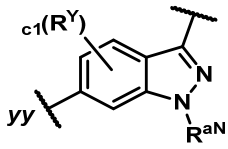
Fórmula (**I-aa-6**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$; y

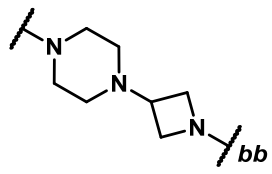
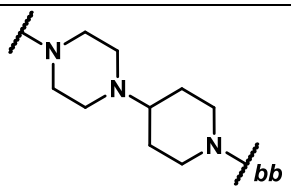
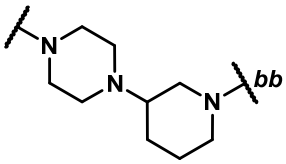
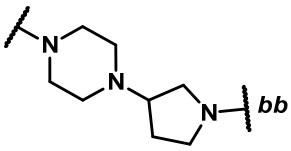
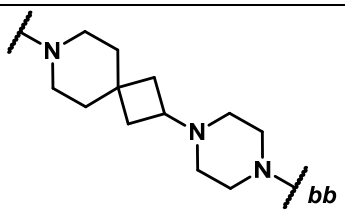
cada **$L^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

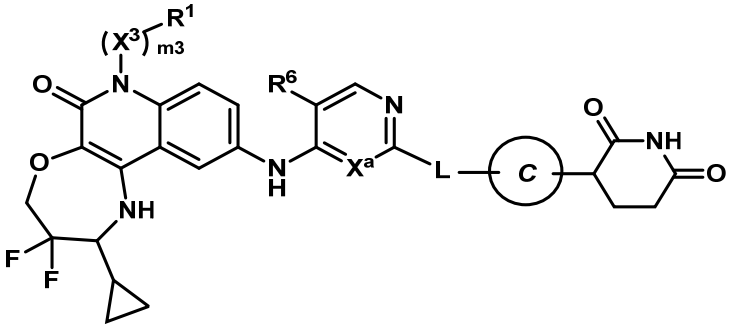
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-6**), cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. Por ejemplo, cada **$L^{A4}$** puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: piperazinileno, piperidinileno y pirrolidinileno.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-6**), el resto **-$L^{A4}$-$L^{A4}$-** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-6**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-a-6**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) son compuestos de Fórmula (**I-a**):



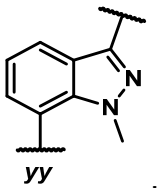
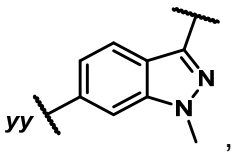
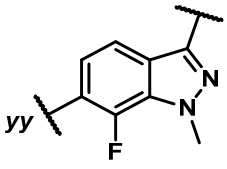
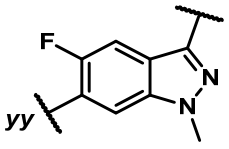
Fórmula (**I-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

-**L$^{A4}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-C(=O)-**L$^{A4}$**-***bb***; y

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

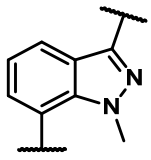
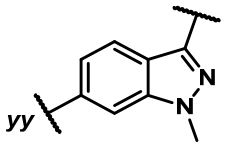
cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **R$^a$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), cada **L$^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde cada **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

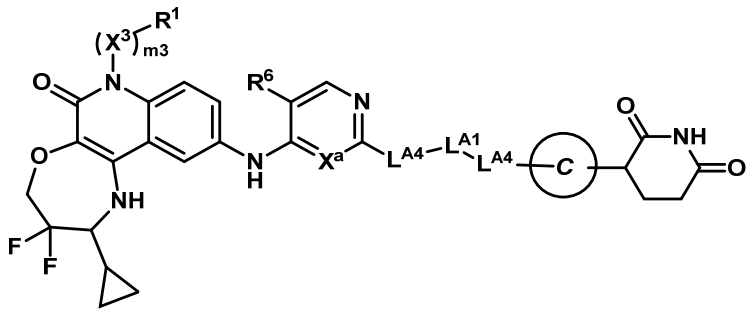
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), un **L$^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**; y el otro **L$^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde cada **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), **L** es –**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***; y **L$^{A1}$** es $CH_2$ o CHMe. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a**.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a**), **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a** (citada anteriormente).

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-1**):



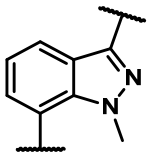
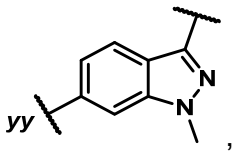
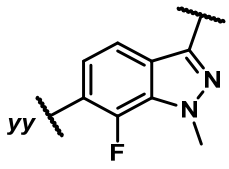
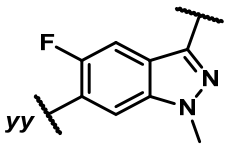
Fórmula (**I-a-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

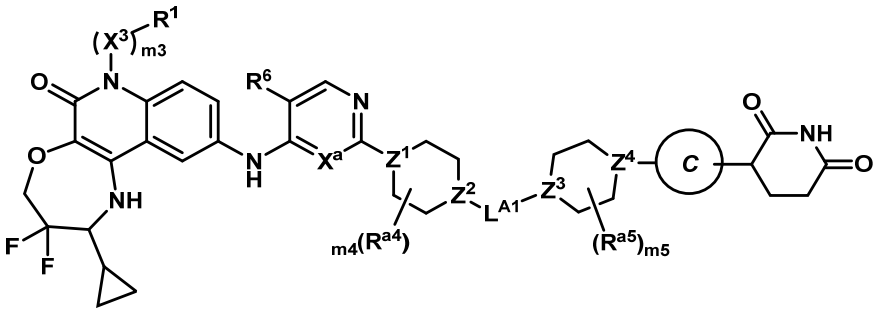
cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional, y

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-1**), el resto **-$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-1** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-2**):



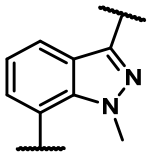
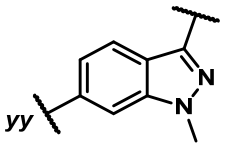
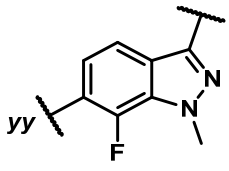
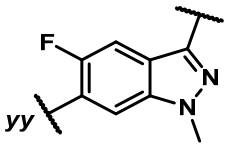
Fórmula (**I-a-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**$Z^1$** y **$Z^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a4}$** y N;

**$Z^3$** y **$Z^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a5}$** y N,

con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m5** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{a5}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

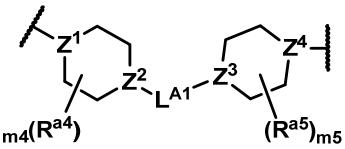
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; y $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y $\mathbf{Z^3}$ es N.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; $\mathbf{Z^3}$ es N; y $\mathbf{Z^4}$ es CH o C$\mathbf{R^{a5}}$.

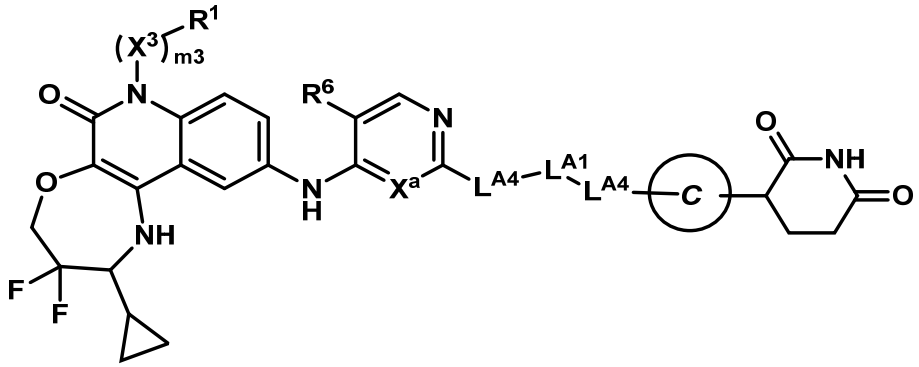
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CH; y **m4** y **m5** son ambos 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CH; uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y **m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CH; uno de **m4** y **m5** es 1; el otro de **m4** y **m5** es 0; y el $\mathbf{R^{a4}}$ o $\mathbf{R^{a5}}$ cuando está presente es metilo. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CH; **m4** es 1; y **m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CH; **m4** es 1; **m5** es 0; y $\mathbf{R^{a4}}$ es metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; y $\mathbf{Z^4}$ es C$\mathbf{R^{a5}}$ (por ejemplo, CF). En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es CF; y **m4** y **m5** son ambos 0.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; $\mathbf{Z^3}$ es N; y $\mathbf{Z^4}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es N; y **m4** y **m5** son ambos 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es N; uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y **m5** es 0. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es N; uno de **m4** y **m5** es 1; el otro de **m4** y **m5** es 0; y the $\mathbf{R^{a4}}$ o $\mathbf{R^{a5}}$ cuando está presente es metilo. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-aa-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH; $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^4}$ es N; **m4** es 1; **m5** es 0. En algunas realizaciones, $\mathbf{R^{a4}}$ es metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-2**), el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-2** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-3**):



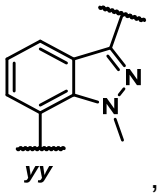
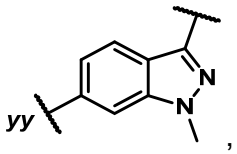
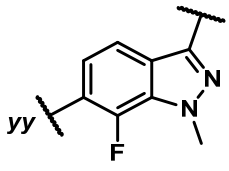
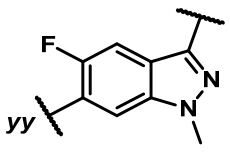
Fórmula (**I-a-3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

un **L$^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**; y

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

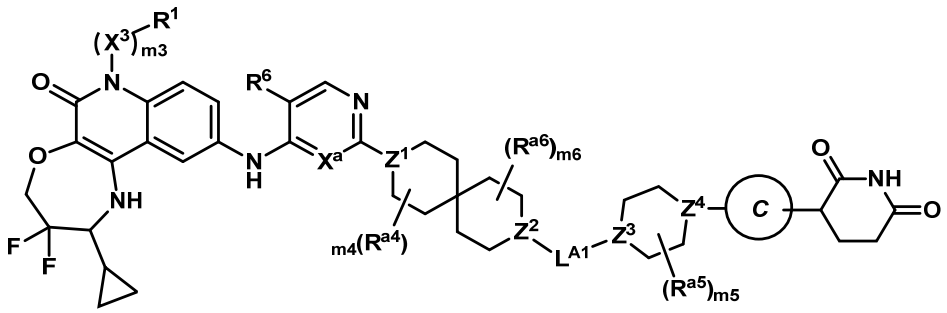
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 7, 9 u 11) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico unido por puente de 6-12 (por ejemplo, 7, 8 o 9) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-3**), un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico condensado de 6-12 (por ejemplo, 6) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$. En algunas realizaciones, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-3**), el resto -$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$- se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-3** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-4**):



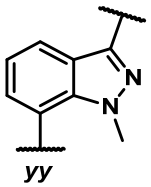
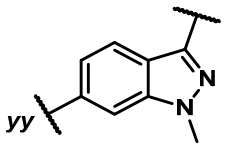
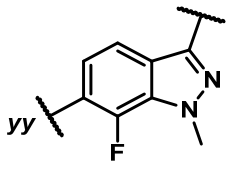
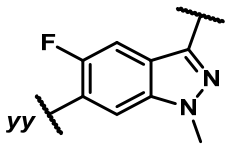
Fórmula (**I-a-4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**$Z^1$** y **$Z^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a4}$** y N;

**$Z^3$** y **$Z^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a5}$** y N,

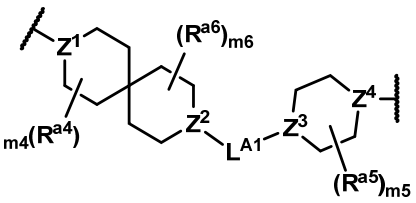
con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m6** son independientemente 0 o 1;

**m5** es 0, 1 o 2; y

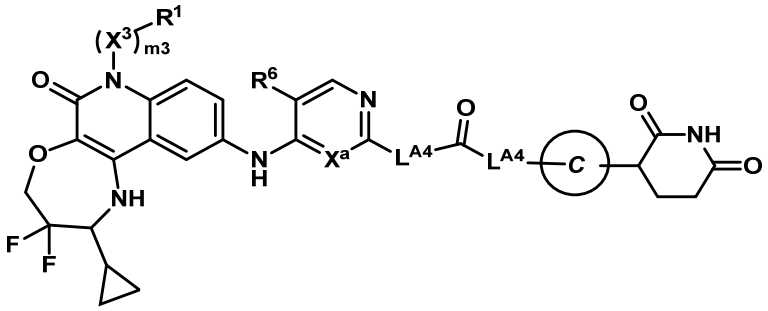
cada **$R^{a4}$**, **$R^{a5}$** y **$R^{a6}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; y $\mathbf{Z^2}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es N; $\mathbf{Z^3}$ es CH; y $\mathbf{Z^4}$ es N. En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a4**), $\mathbf{Z^1}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es N; $\mathbf{Z^3}$ es CH; $\mathbf{Z^4}$ es N; y 2-3 de **m4**, **m6**, y **m6** son 0.




En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-4**), el resto se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-4** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-5**):



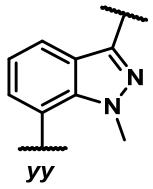
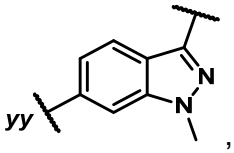

Fórmula (**I-a-5**)

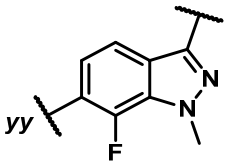
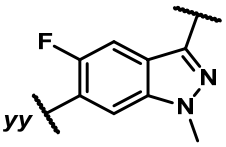
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,

 y  ; y

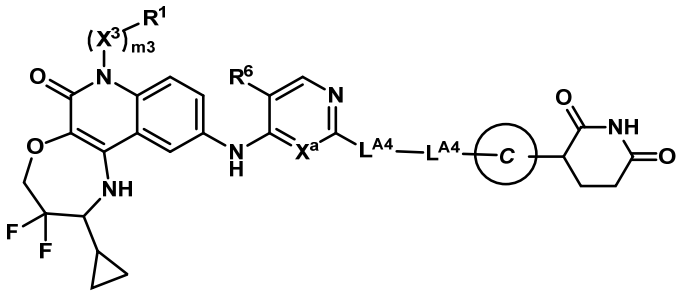
cada **$L^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-5**), cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. Por ejemplo, cada **$L^{A4}$** puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: piperazinileno y piperidinileno.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-5**), el resto -**$L^{A4}$**-C(=O)-**$L^{A4}$**- se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-5** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-a**) son compuestos de Fórmula (**I-a-6**):



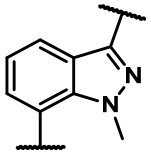
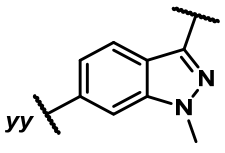
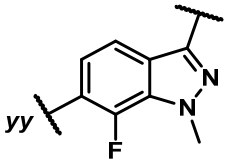
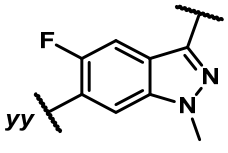
Fórmula (**I-a-6**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ; y

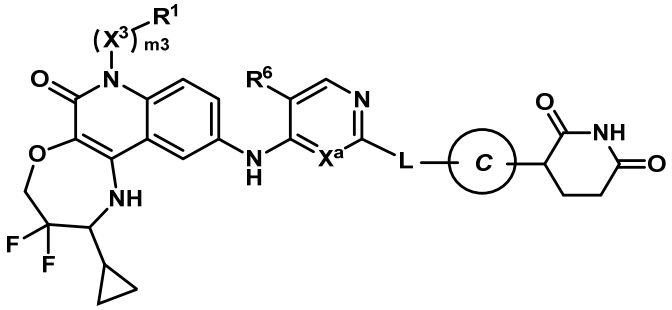
cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-6**), cada **$L^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. Por ejemplo, cada **$L^{A4}$** puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: piperazinileno, piperidinileno y pirrolidinileno.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-a-6**), el resto **-$L^{A4}$-$L^{A4}$-** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-6** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) son compuestos de Fórmula (**I-bb**):



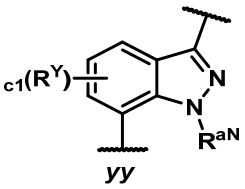
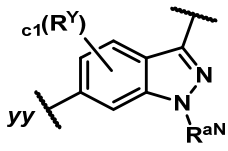
Fórmula (**I-bb**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**L** es –**$L^{A4}$**-**$L^{A3}$**-***bb*** o –**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A3}$**-***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**$L^{A4}$** es un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **L** es –**$L^{A4}$**-**$L^{A3}$**-***bb***, y **$L^{A3}$** es -NH-.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **$L^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con

1-3 **R$^a$**, en donde **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

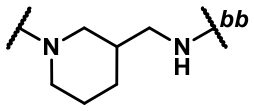
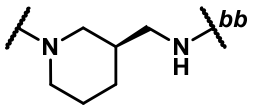
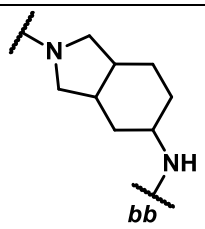
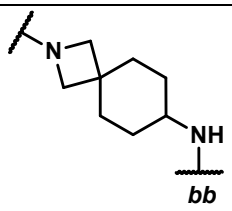
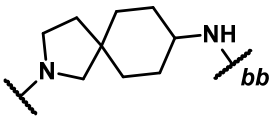
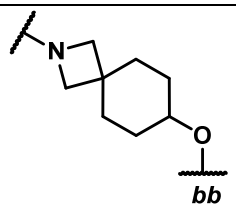
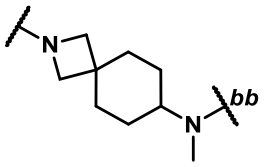
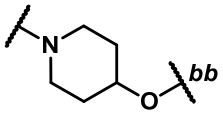
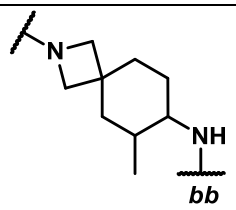
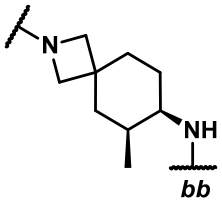
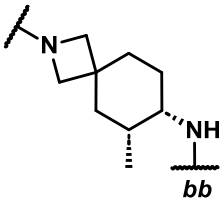
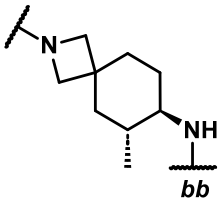
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **L$^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **X$^a$** es N.

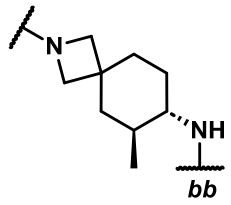
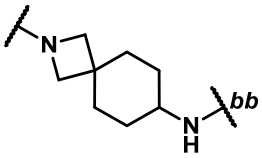
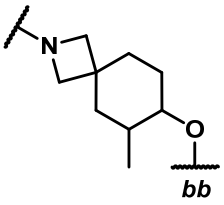
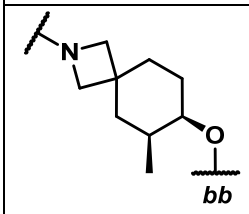
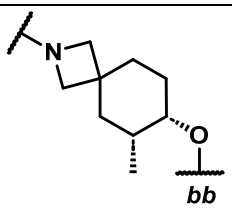
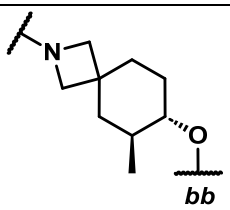
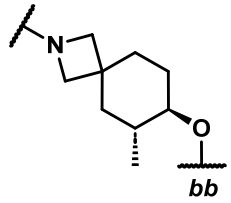
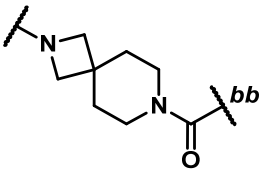
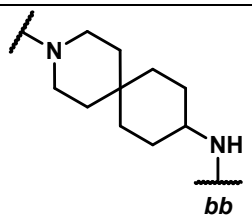
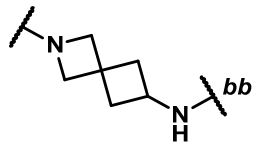
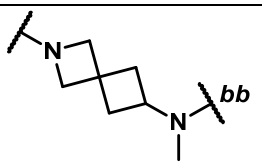
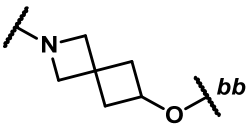
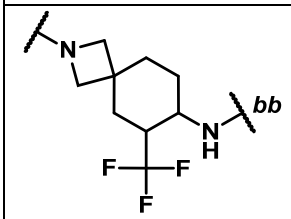
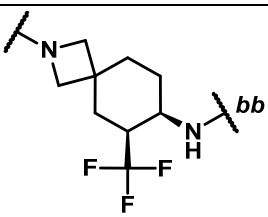
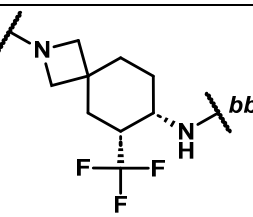
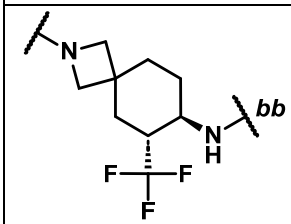
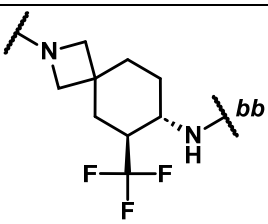
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **X$^a$** es CH.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb**), **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b**.

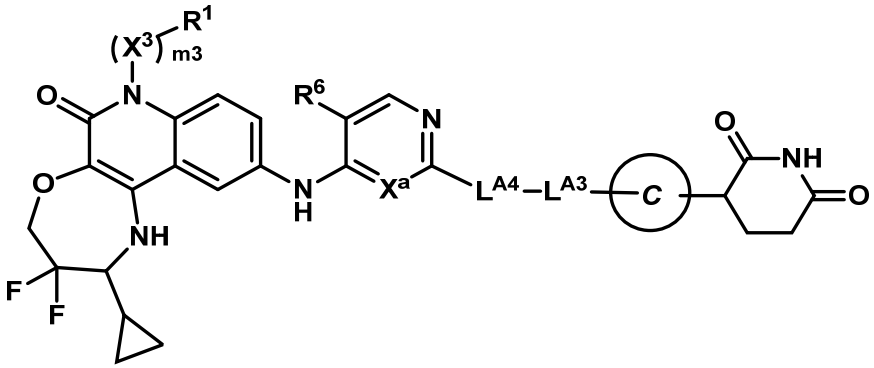
**Tabla L-I-b**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

30

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-bb**) son compuestos de Fórmula (**I-bb-1**):



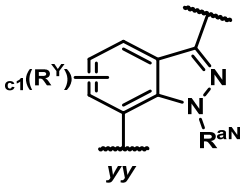
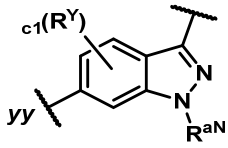
Fórmula (**I-bb-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A4}$** es heterociclileno de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

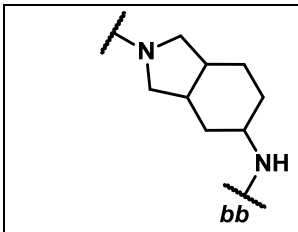
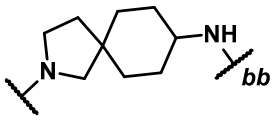
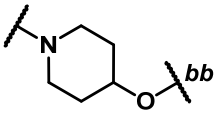
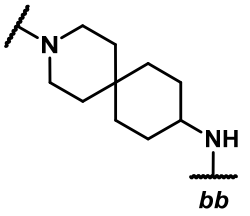
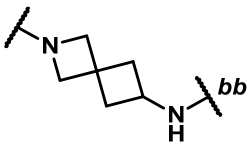
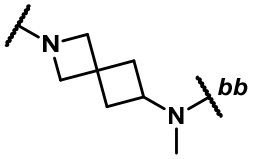
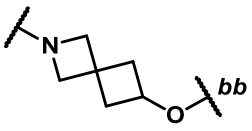
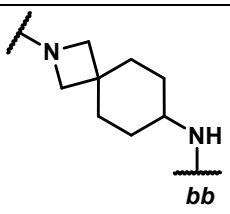
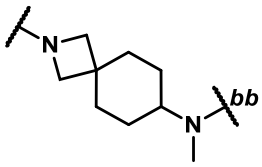
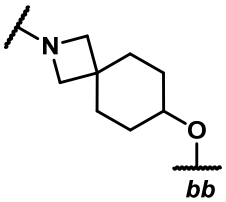
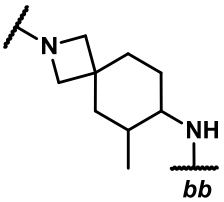
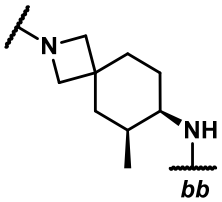
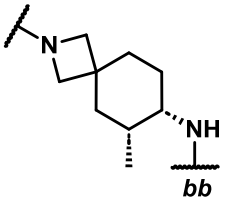
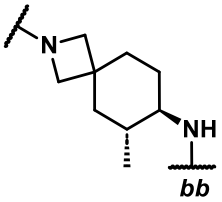
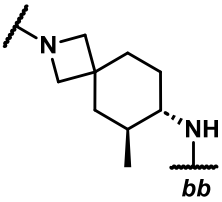
**$L^{A3}$** es -NH-, -N(alquil $C_{1-3}$)- o -O-.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb-1**), **$L^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 8-10 (por ejemplo, 9)) miembros que

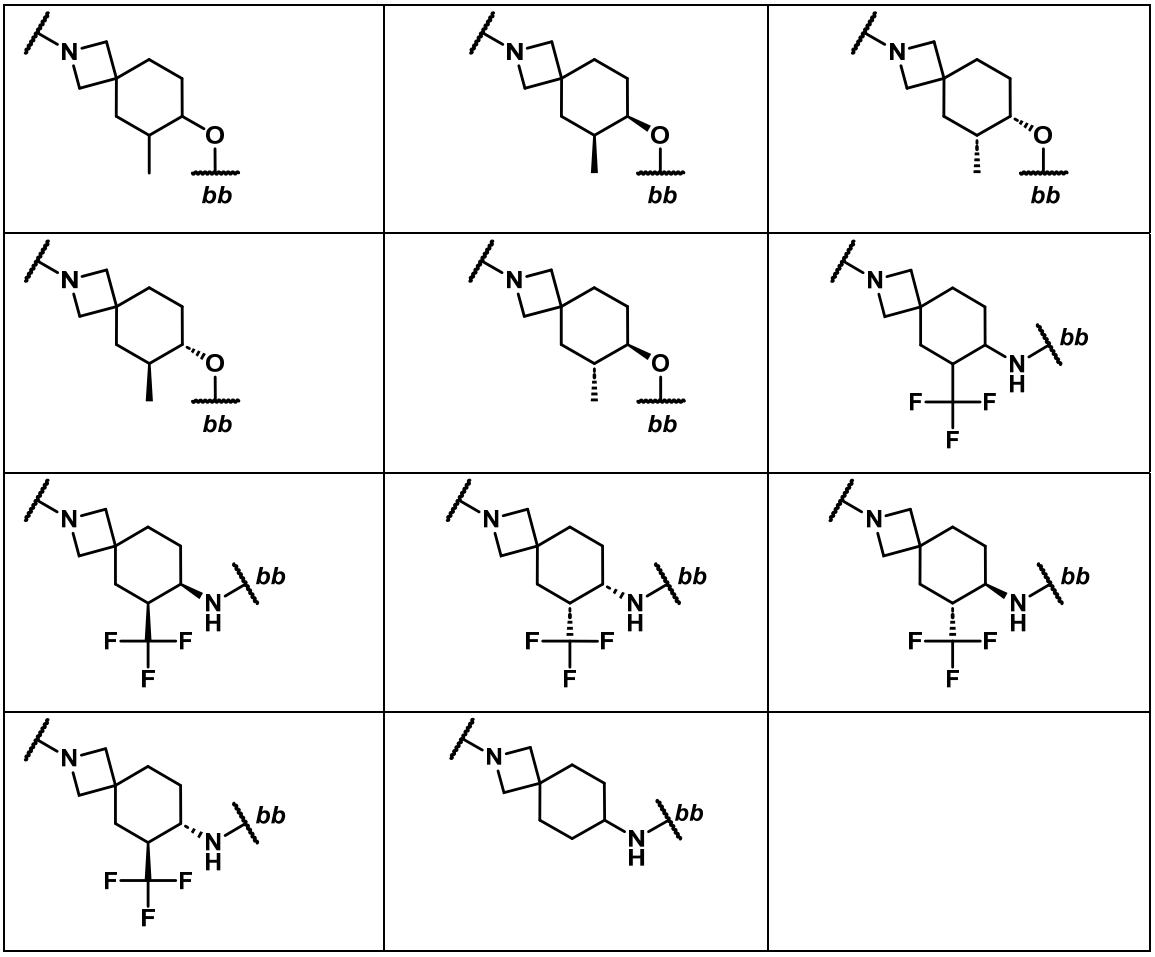
contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde **$L^{A4}$** contiene 1-2 (por ejemplo, 1) átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb-1**), el resto **$L^{A4}$-$L^{A3}$** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b-1**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

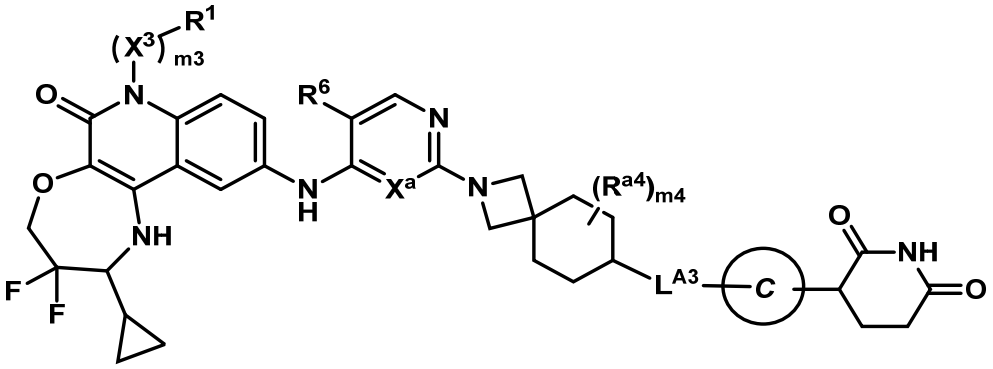
**Tabla L-I-b-1**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

30



En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-bb**) son compuestos de Fórmula (**I-bb-2**):



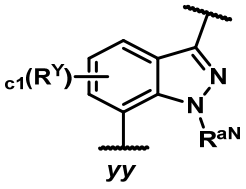
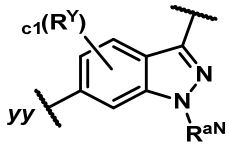
Fórmula (**I-bb-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A3}$** es -NH-, -N(alquil $C_{1-3}$)- o -O-;

**m4** se selecciona del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

cada **$R^{a4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb-2**), **m4** es 0 o 1; y **$R^{a4}$** cuando está presente es metilo.

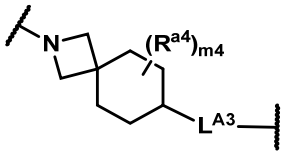
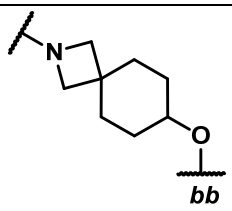
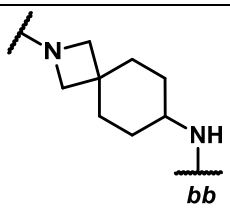
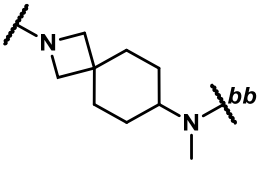
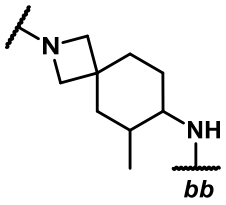
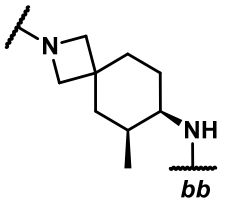
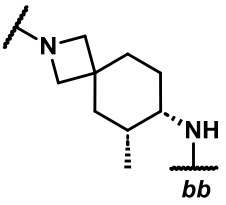
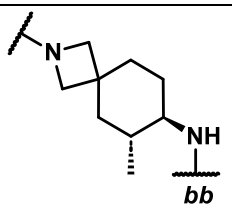
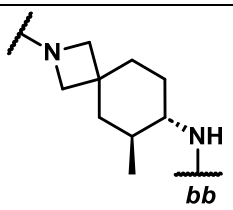
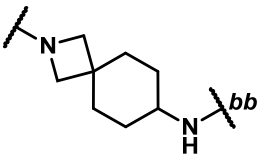
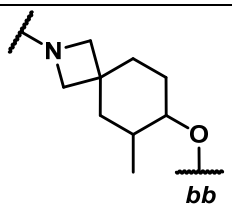
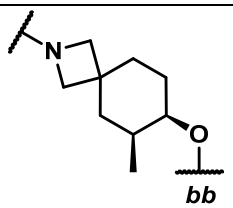
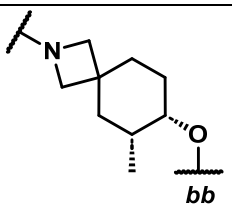
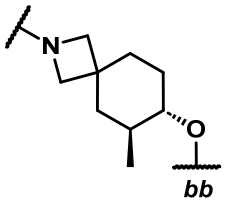
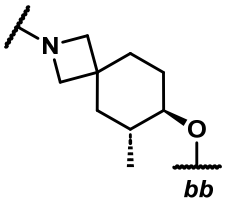
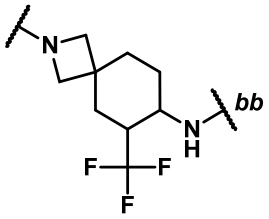
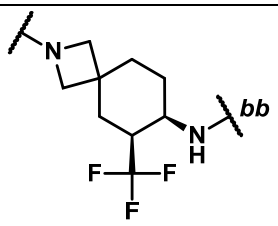
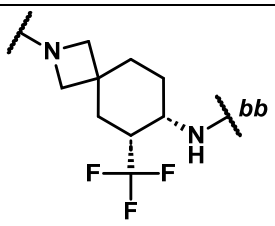
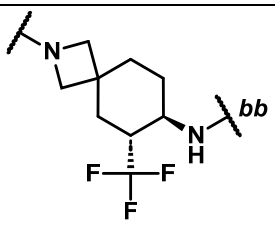
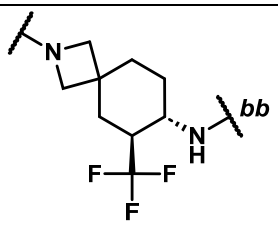
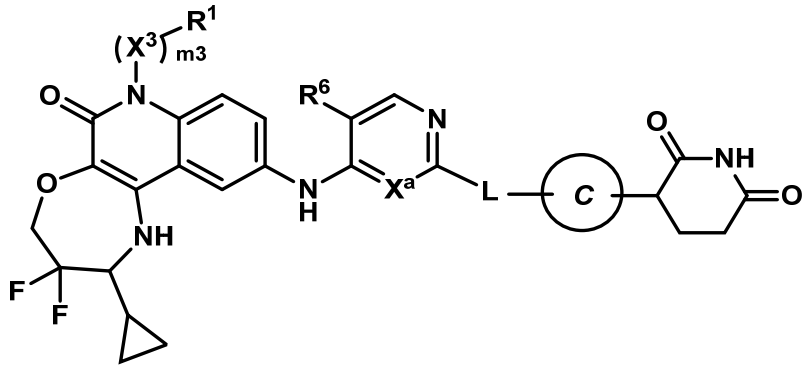
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-bb-2**), el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b-2**, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

**Tabla L-I-b-2**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) son compuestos de Fórmula (**I-b**):



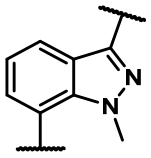
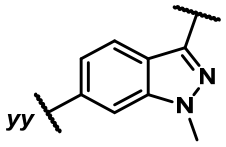
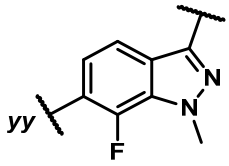
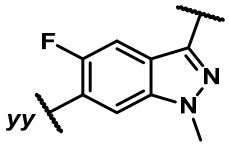
Fórmula (**I-b**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**X$^{a}$** es N o CH;

**R$^{6}$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^{3}$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^{1}$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L** es –**L$^{A4}$**-**L$^{A3}$**-*bb* o –**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A3}$**-*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**, en donde:

cada **R$^{a}$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), **L** es –**L$^{A4}$**-**L$^{A3}$**-*bb*, y **L$^{A3}$** es -NH-.

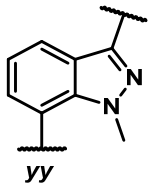
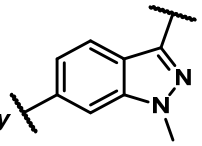
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), **L$^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**, en

donde $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

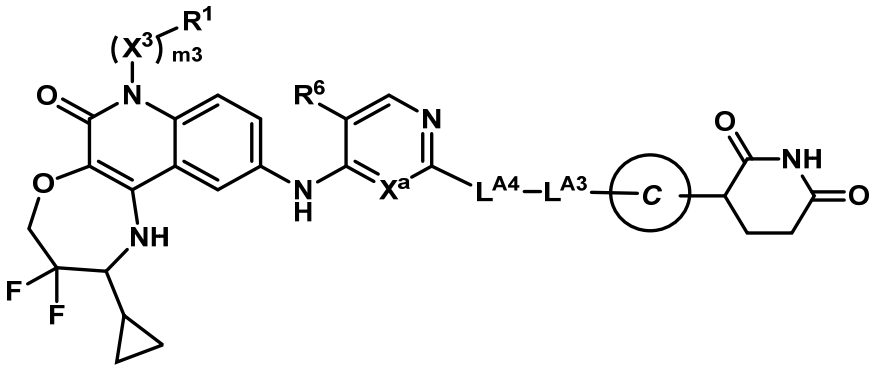
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), $\mathbf{X^a}$ es N.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), $\mathbf{X^a}$ es CH.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b**), **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b** (citada anteriormente).

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-b**) son compuestos de Fórmula (**I-b-1**):



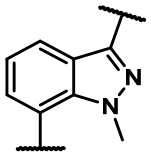
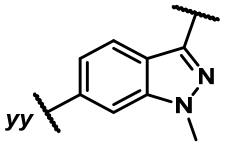
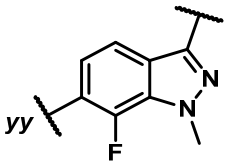
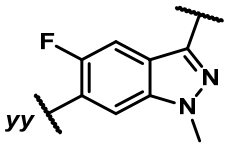
Fórmula (**I-b-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L$^{A4}$** es heterociclileno de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**, en donde:

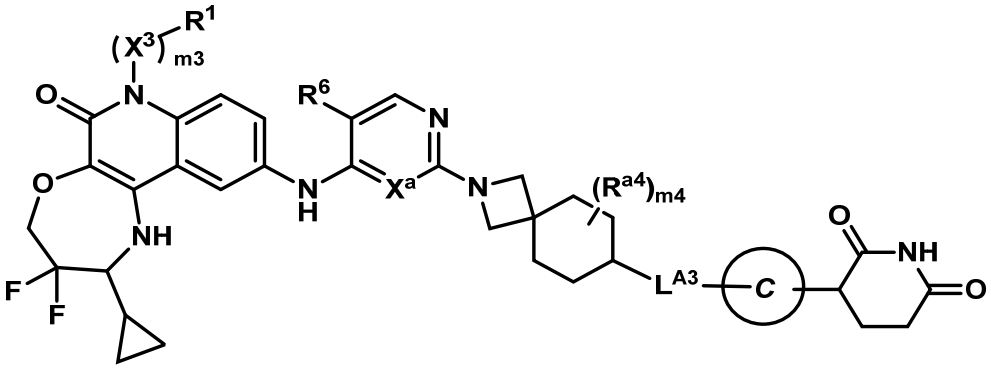
cada **R$^{a}$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

**L$^{A3}$** es -NH-, -N(alquil $C_{1-3}$)- o -O-.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b-1**), **L$^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 8-10 (por ejemplo, 9)) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**, en donde **L$^{A4}$** contiene 1-2 (por ejemplo, 1) átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b-1**), el resto **L$^{A4}$-L$^{A3}$** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b-1** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I-bb**) son compuestos de Fórmula (**I-b-2**):



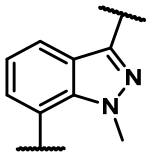
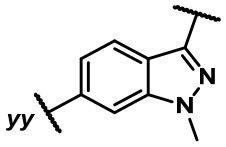
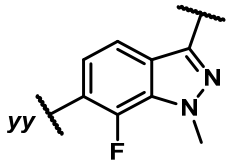
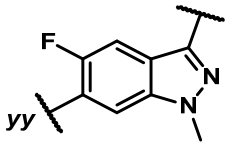
Fórmula (**I-b-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

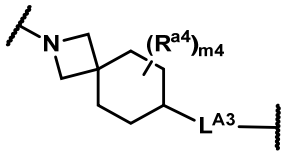
el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**$L^{A3}$** es -NH-, -N(alquil $C_{1-3}$)- o -O-;

**m4** se selecciona del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

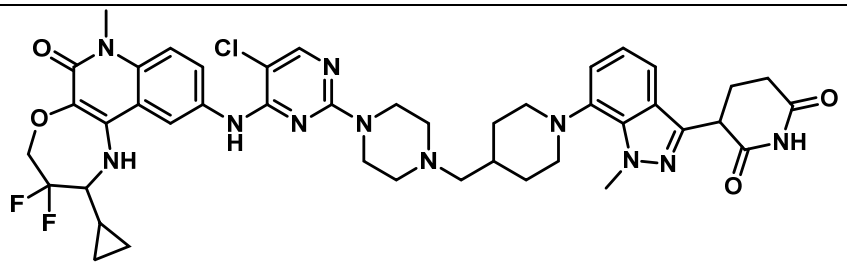
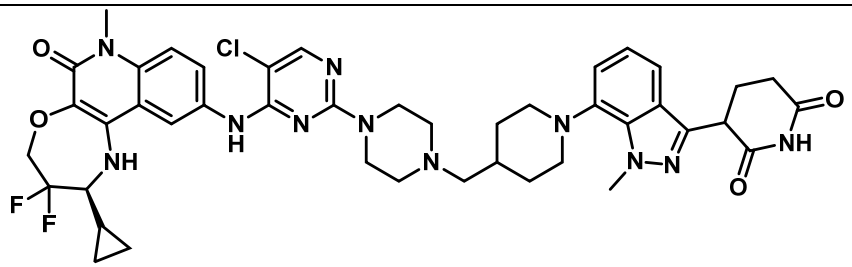
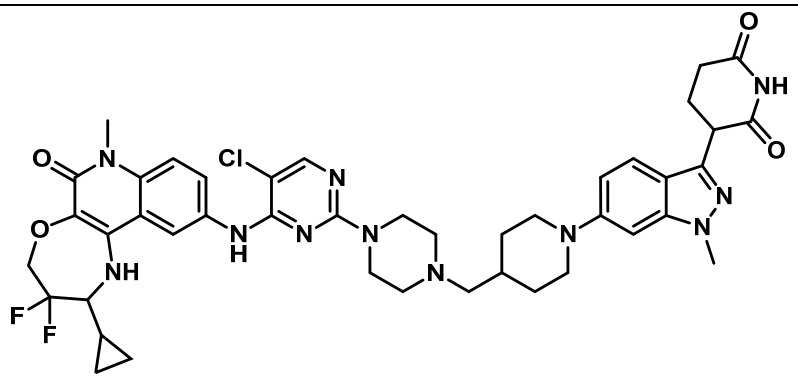
cada **$R^{a4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

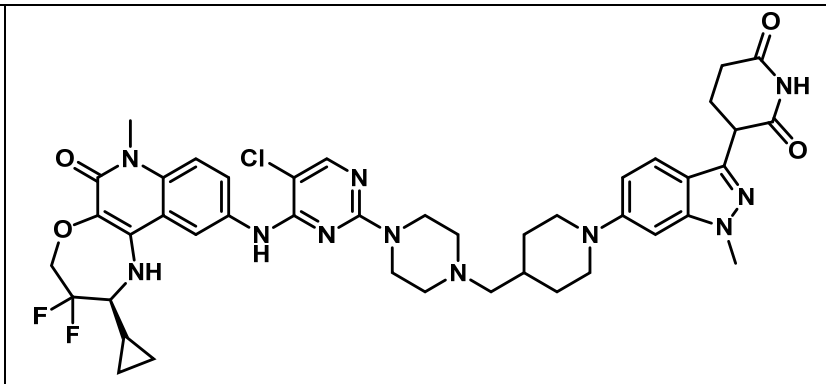
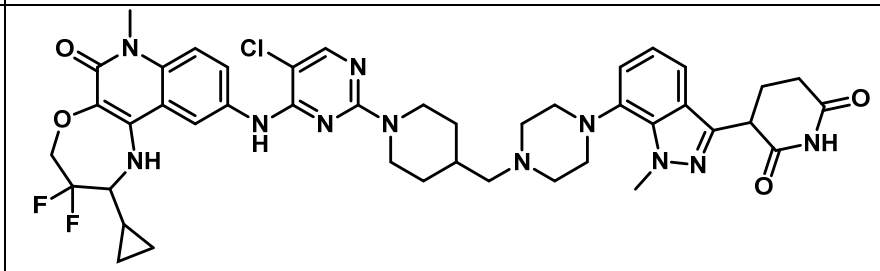
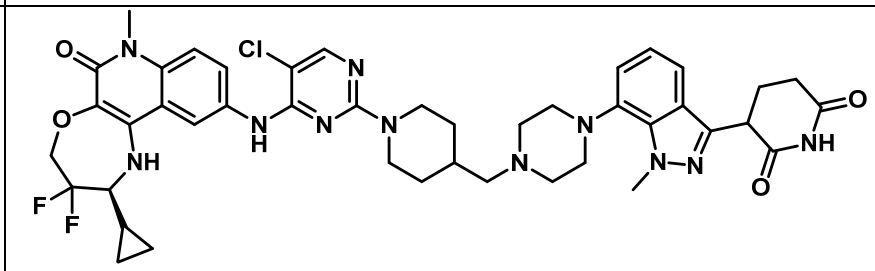
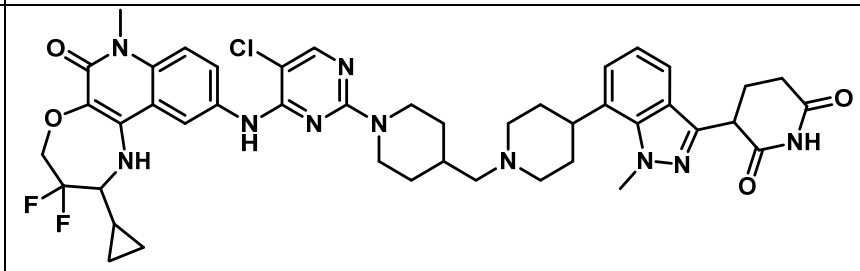
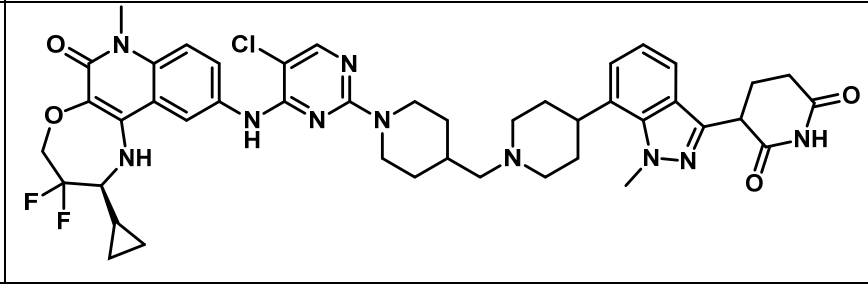
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b-2**), **m4** es 0 o 1; y **$R^{a4}$** cuando está presente es metilo.

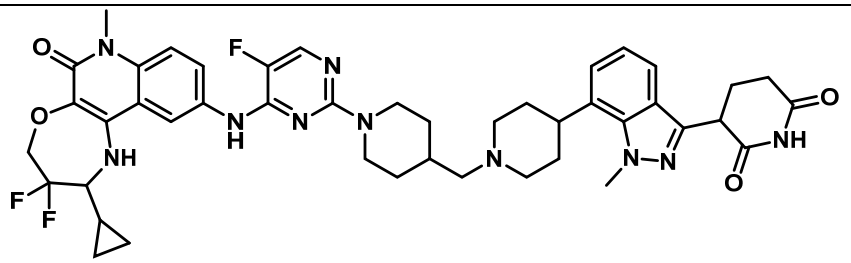
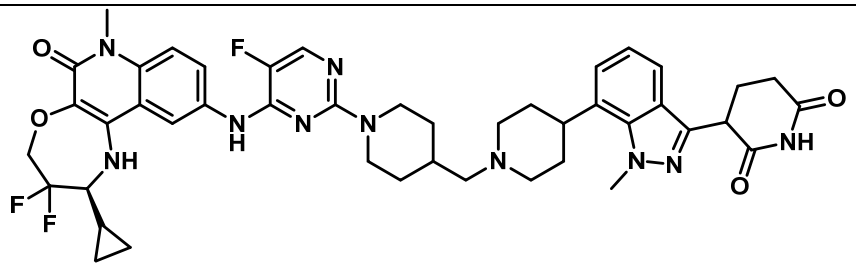
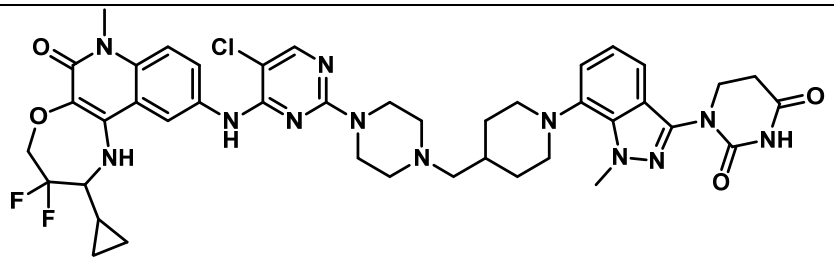
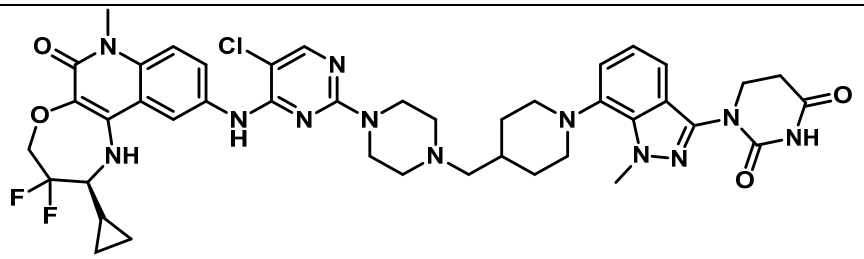
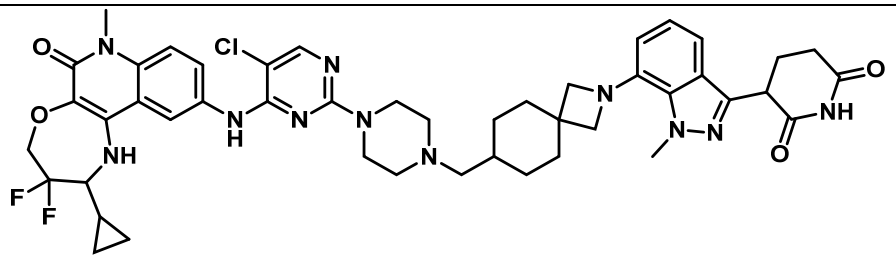
En algunas realizaciones de Fórmula (**I-b-2**), el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-b-2** (citada anteriormente), en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

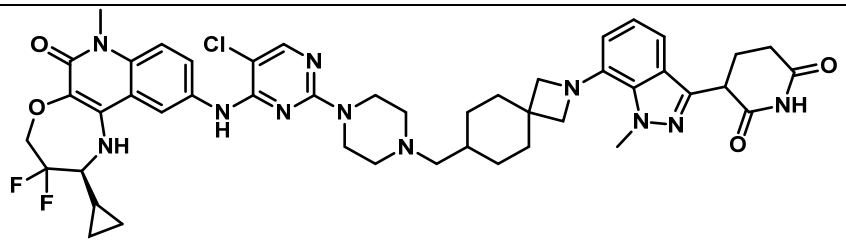
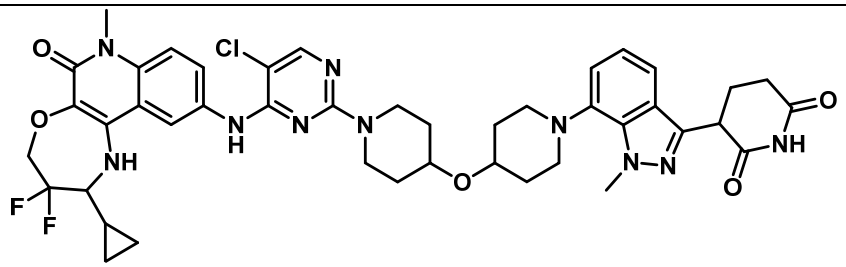
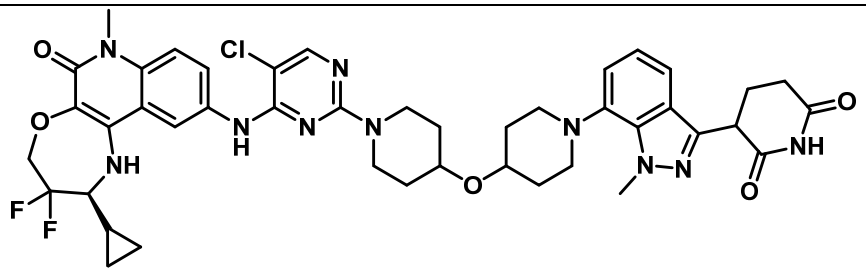
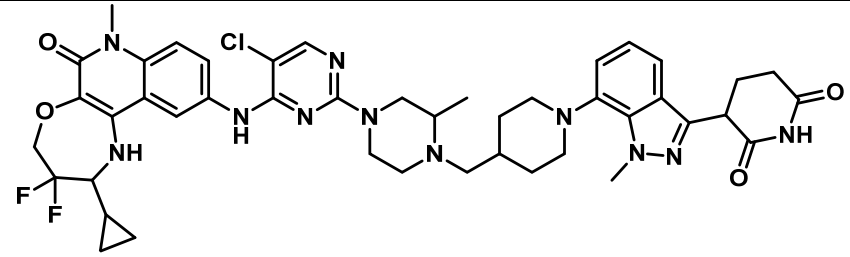
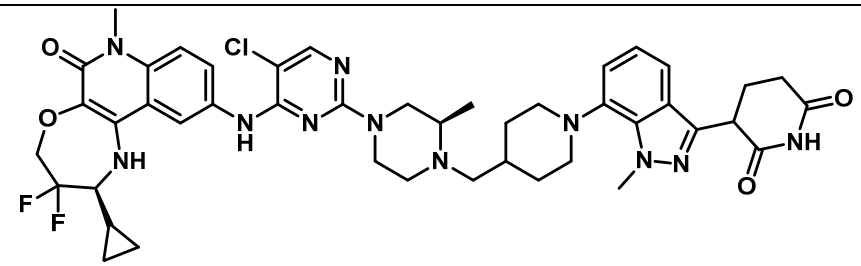
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

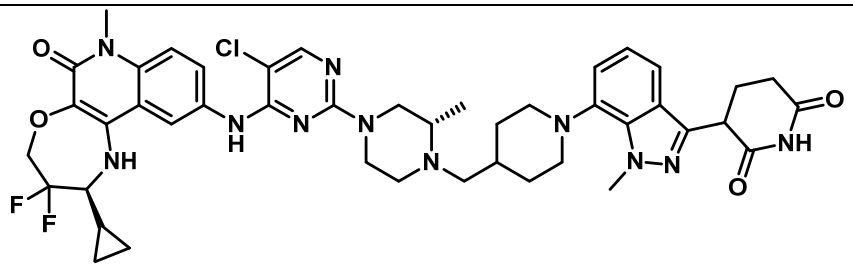
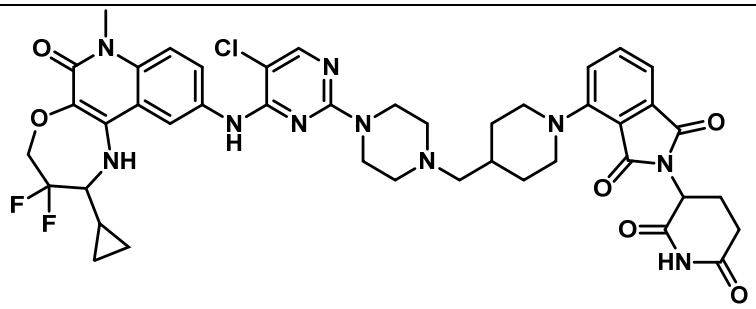
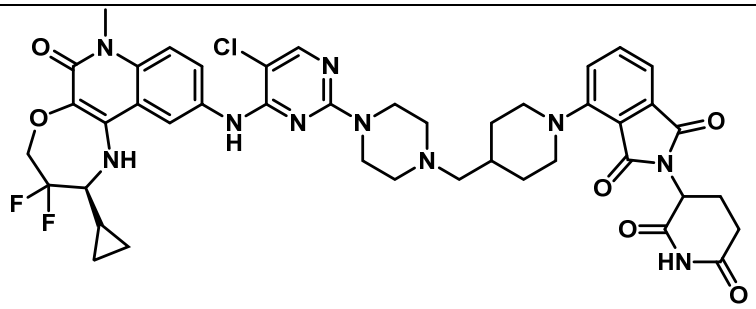
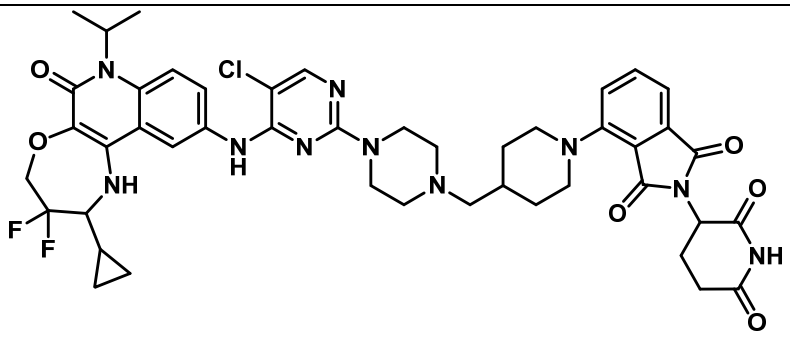
**Tabla C1**

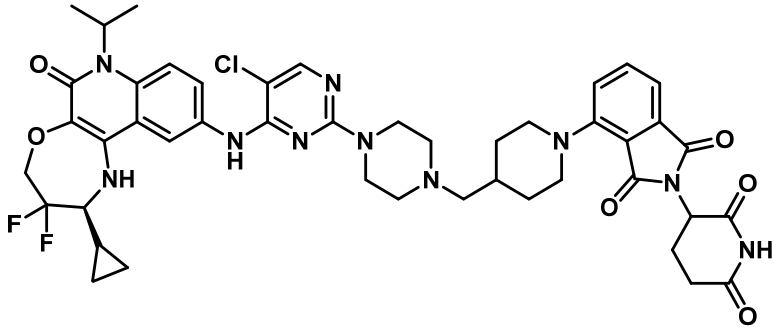
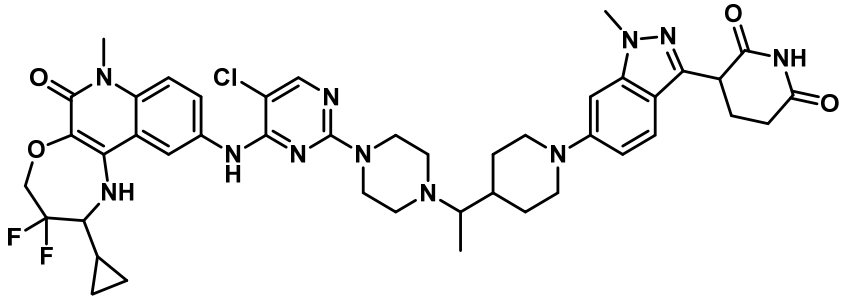
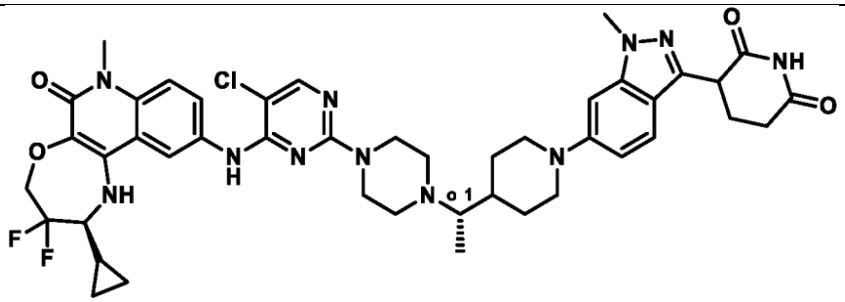
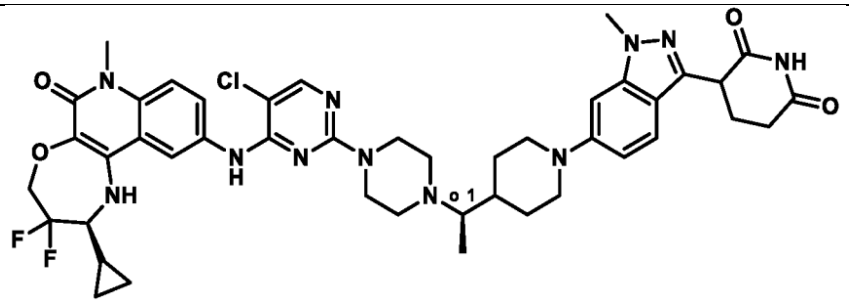
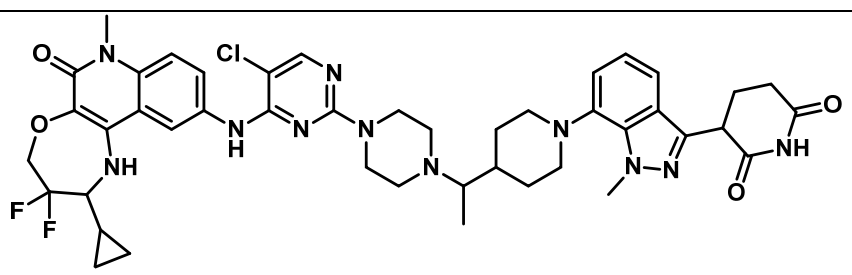
| N. º | Estructura del compuesto |
|---|---|
| **101** |  |
| **101a** |  |
| **102** |  |

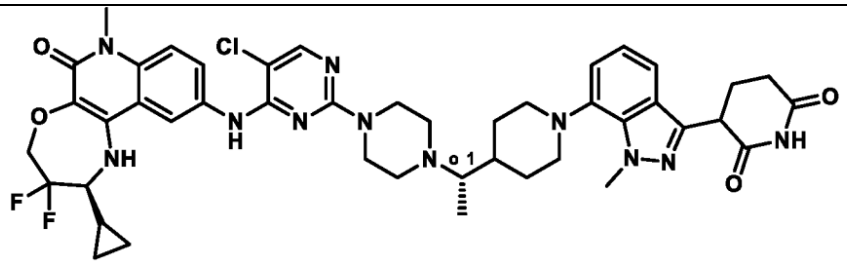
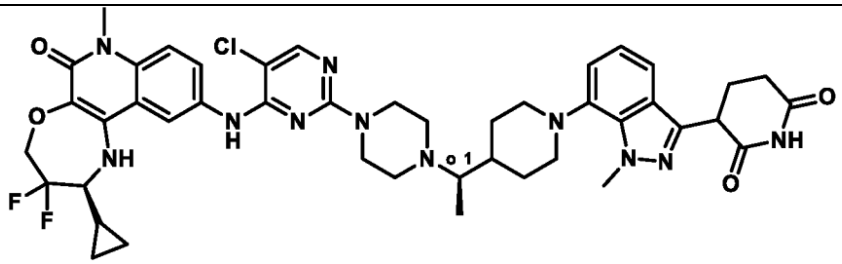
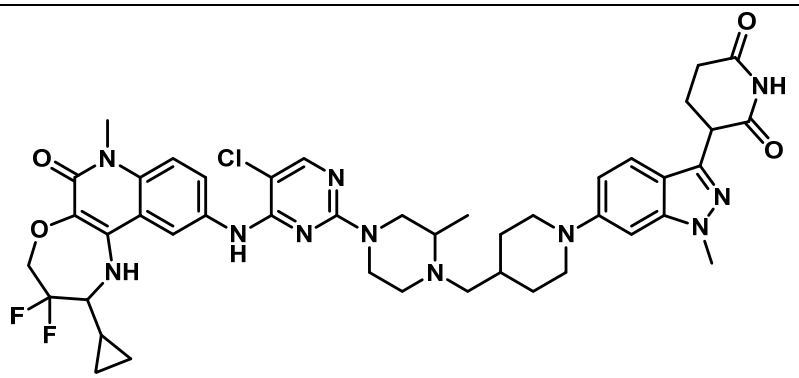
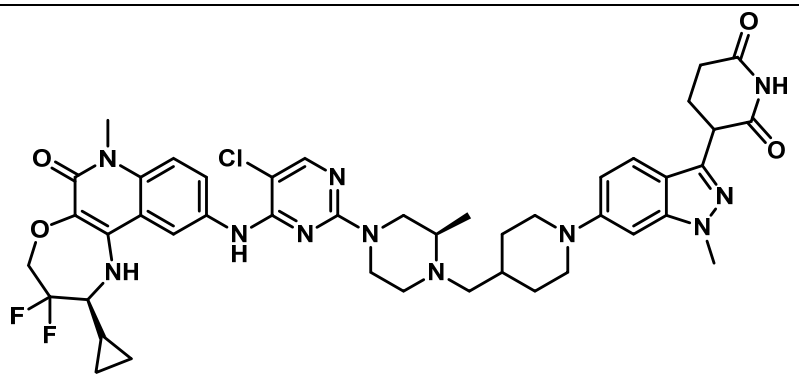
| | |
|---|---|
| **102a** |  |
| **130** |  |
| **130a** |  |
| **132** |  |
| **132a** |  |

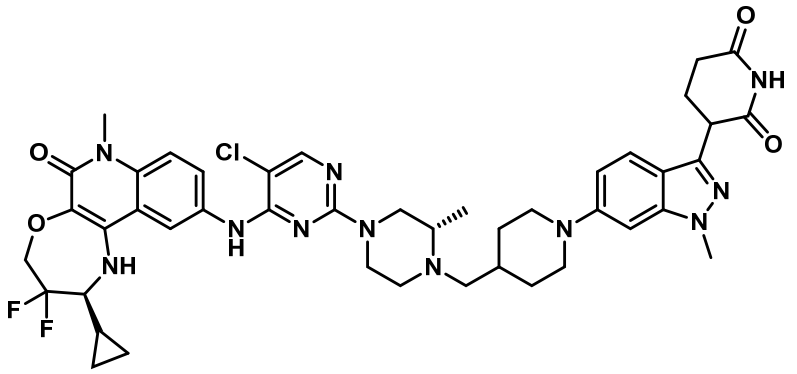
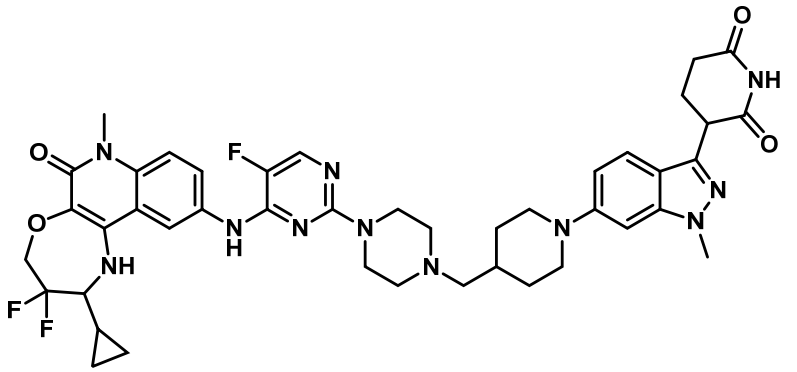
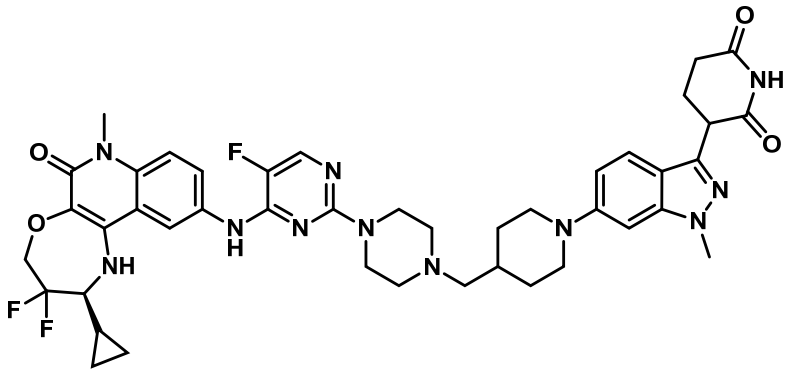
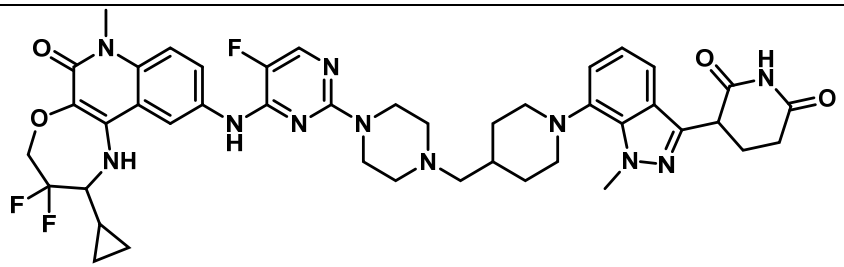
| | |
|---|---|
| **133** |  |
| **133a** |  |
| **170** |  |
| **170a** |  |
| **186** |  |

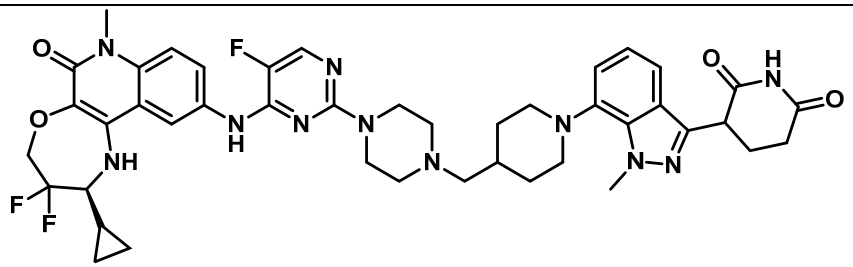
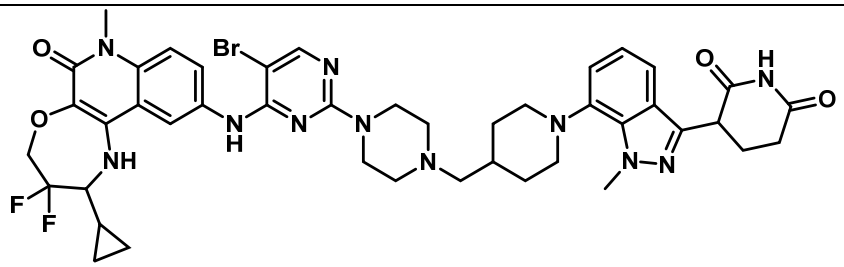
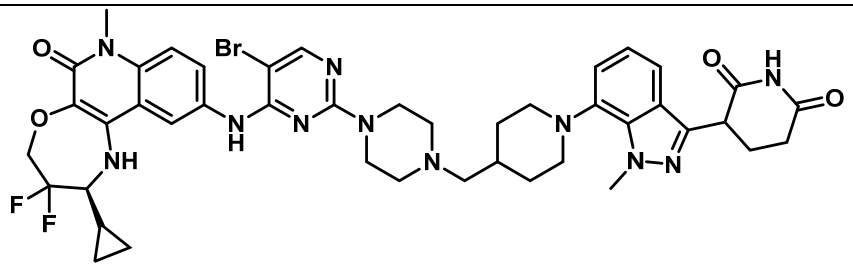
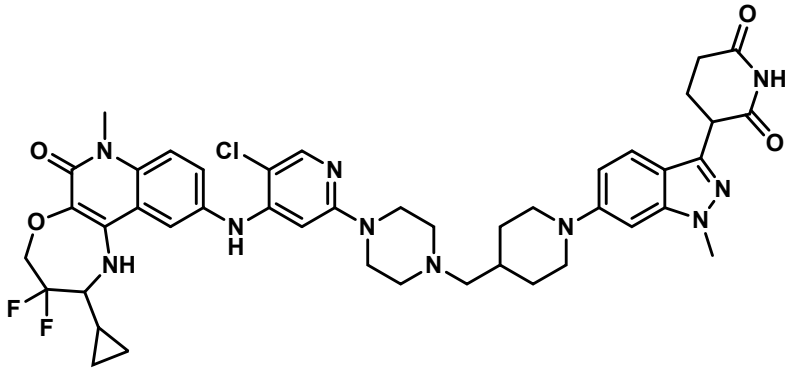
| | |
|---|---|
| **186a** |  |
| **194** |  |
| **194a** |  |
| **214** |  |
| **214a** |  |

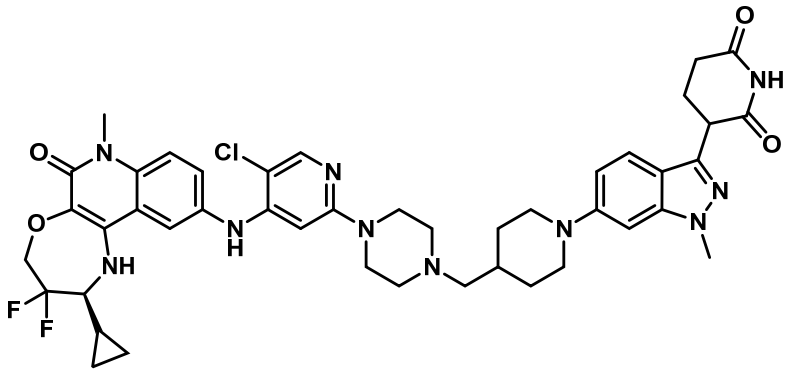
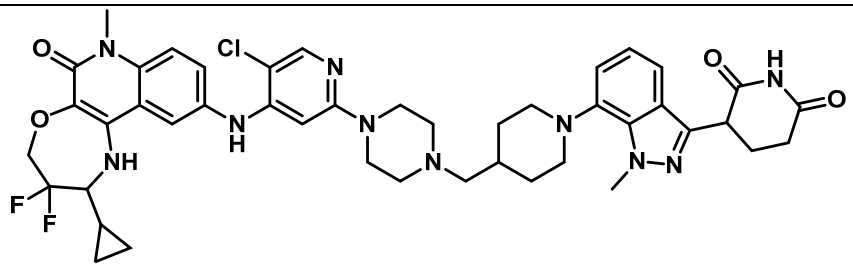
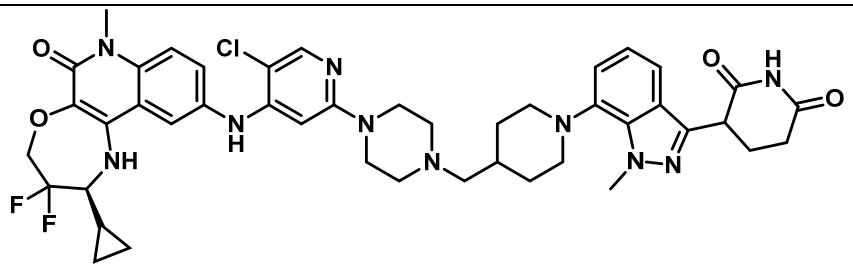
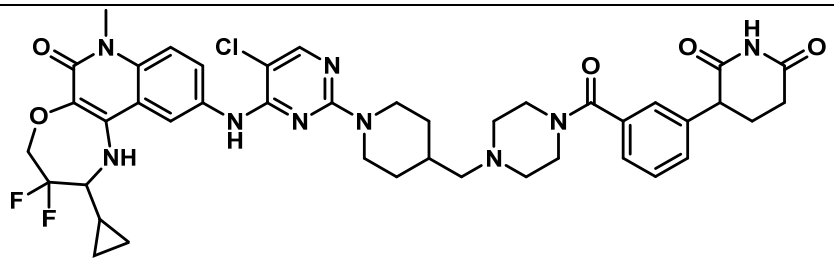
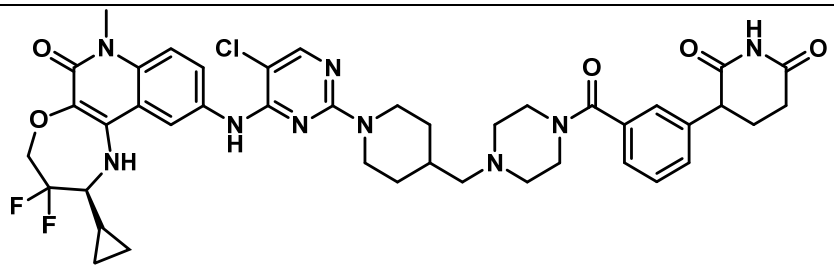
| | |
|---|---|
| **214b** |  |
| **374** |  |
| **374a** |  |
| **375** |  |

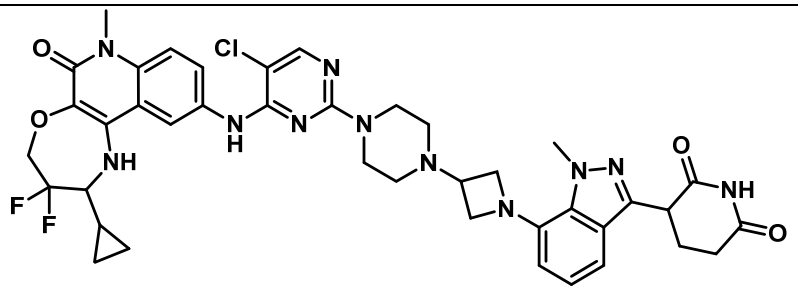
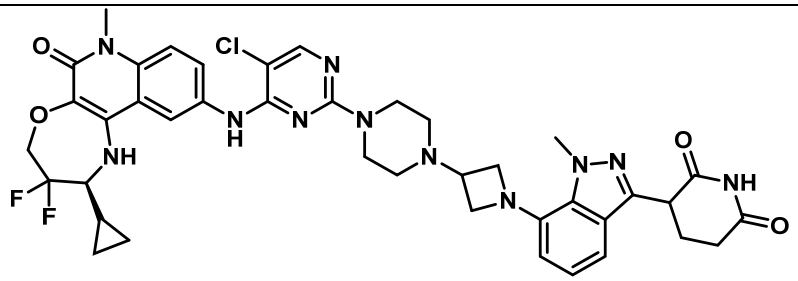
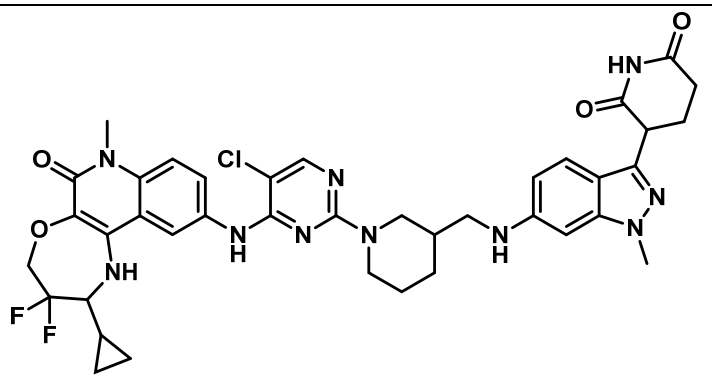
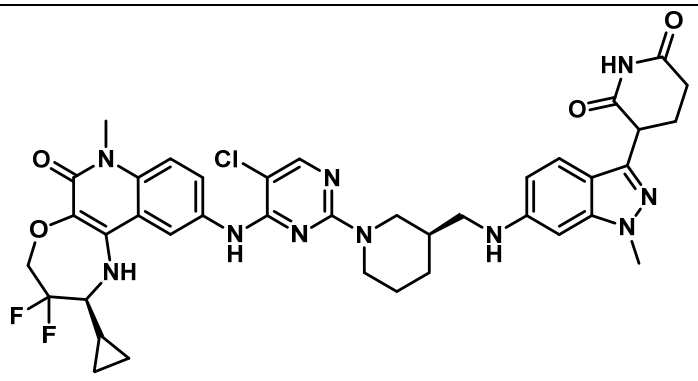
| | |
|---|---|
| **375a** |  |
| **379** |  |
| **379a** |  |
| **379b** |  |
| **380** |  |

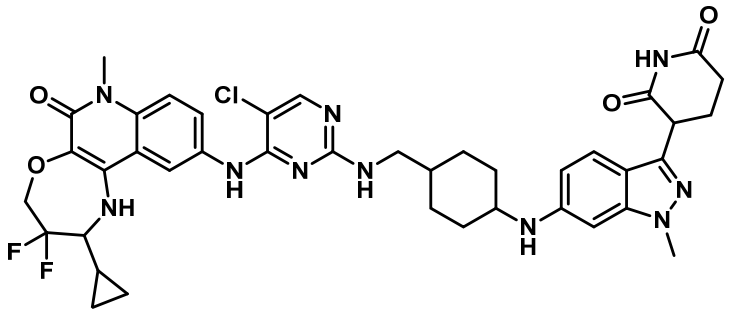
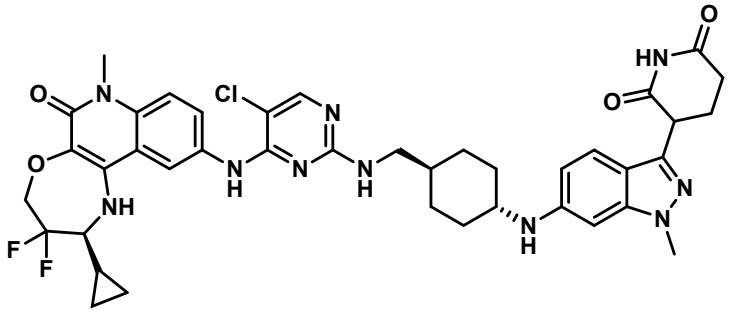
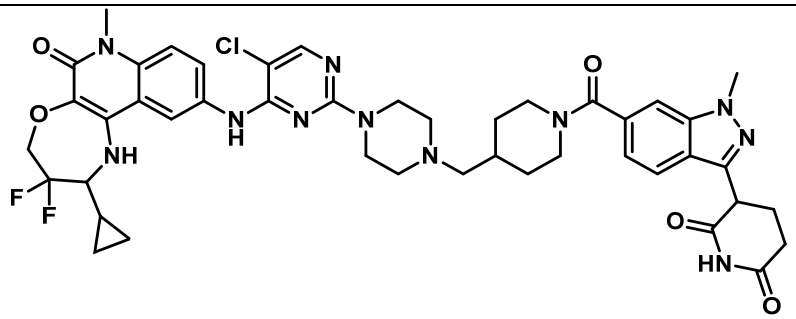
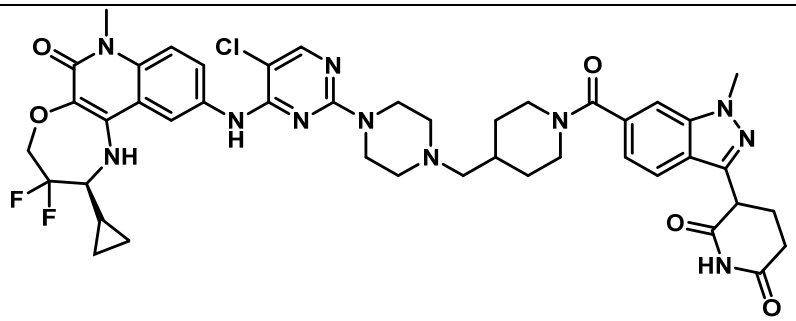
| | |
|---|---|
| **380a** |  |
| **380b** |  |
| **381** |  |
| **381a** |  |

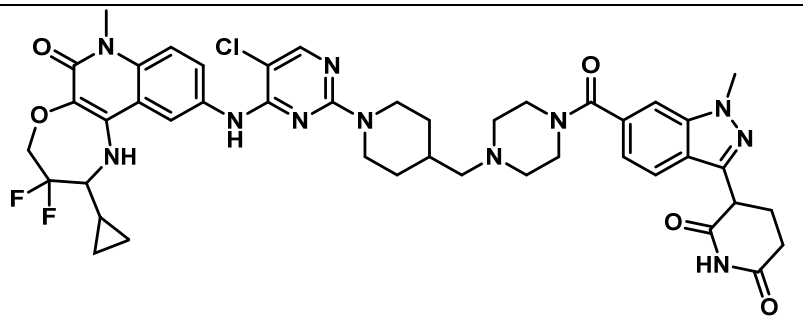
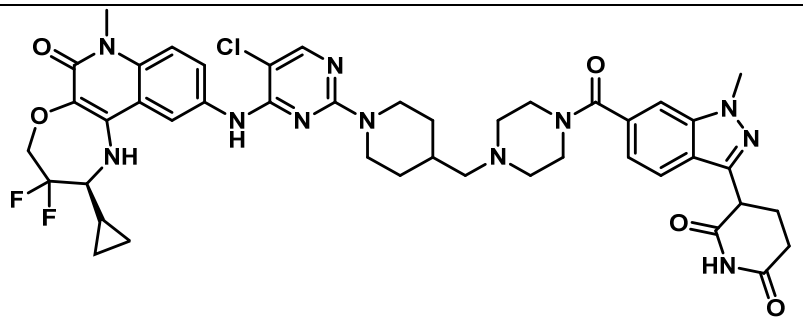
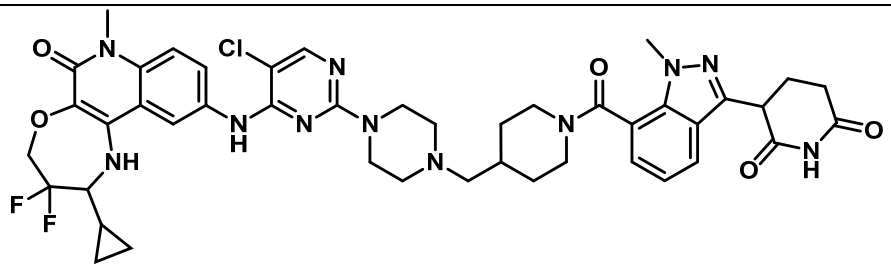
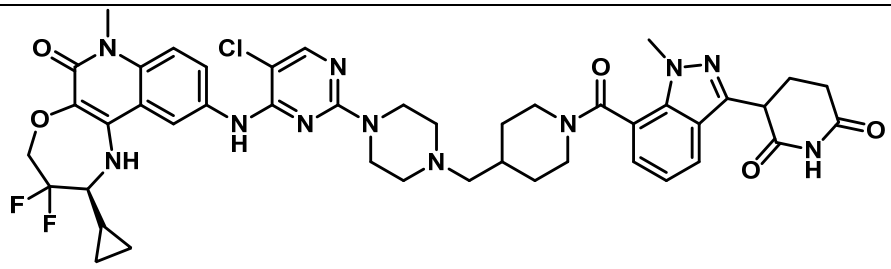
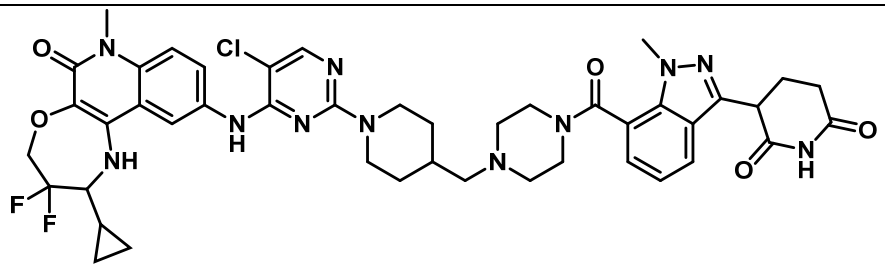
| | |
|---|---|
| **381b** |  |
| **382** |  |
| **382a** |  |
| **383** |  |

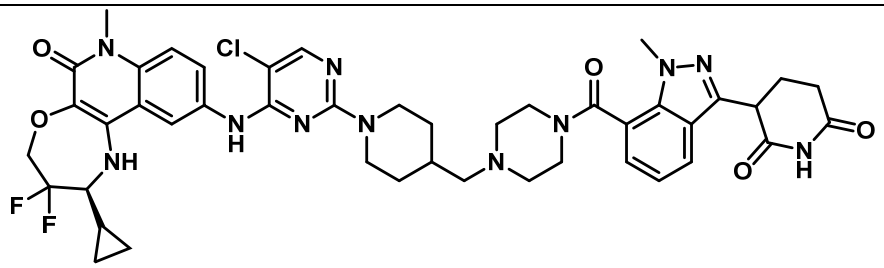
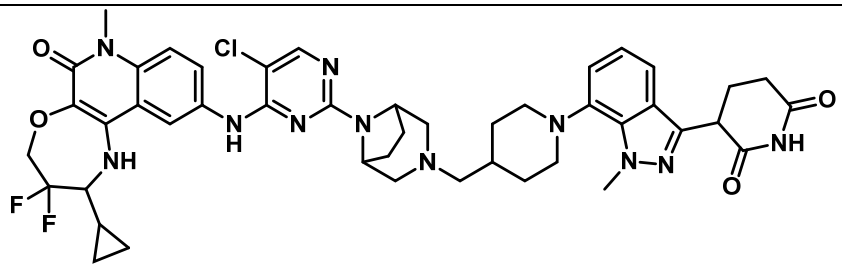
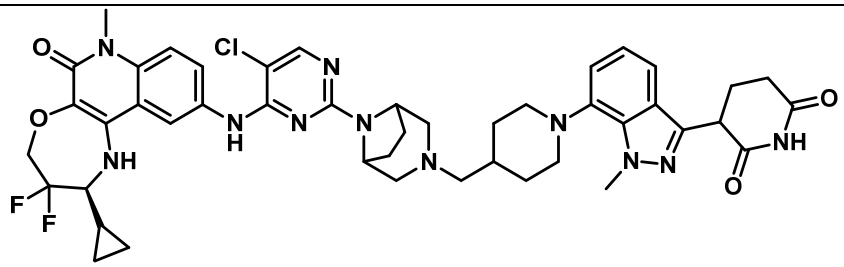
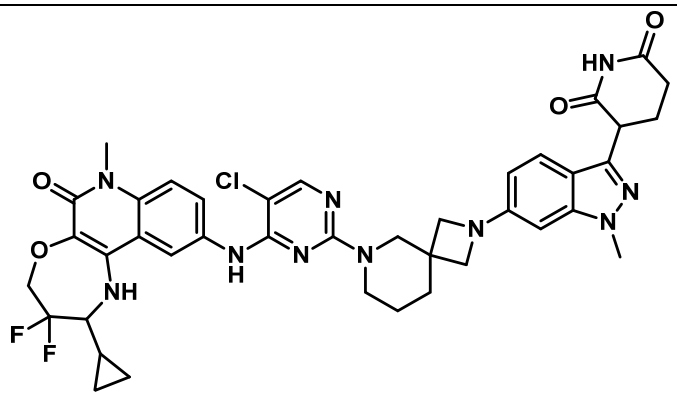
| | |
|---|---|
| **383a** |  |
| **384** |  |
| **384a** |  |
| **385** |  |

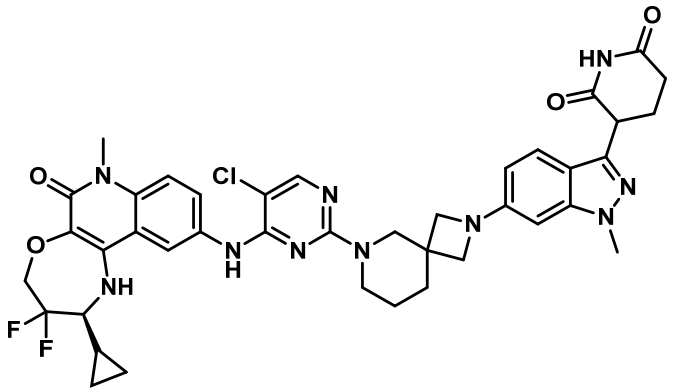
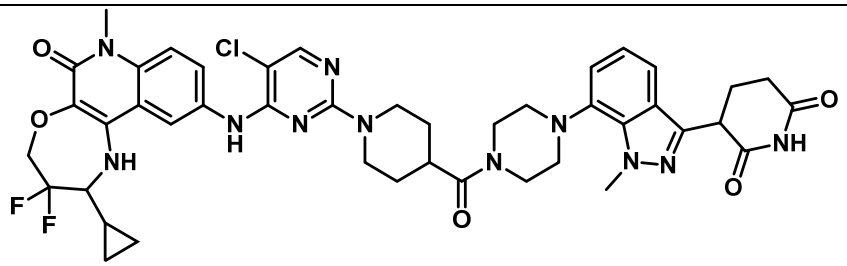
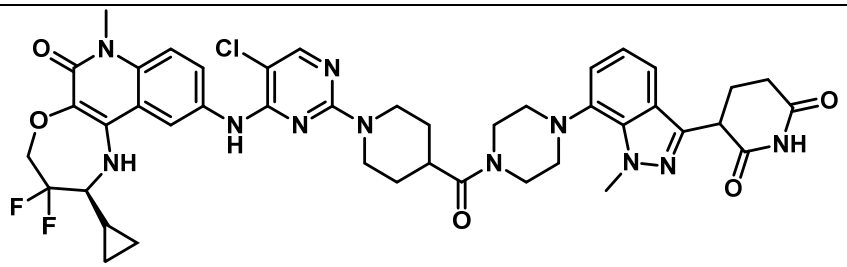
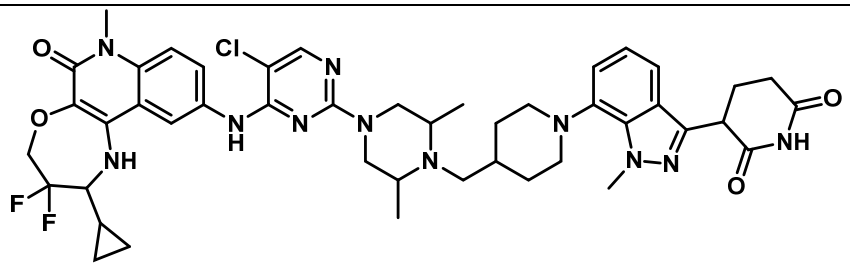
| | |
|---|---|
| **385a** |  |
| **386** |  |
| **386a** |  |
| **387** |  |
| **387a** |  |

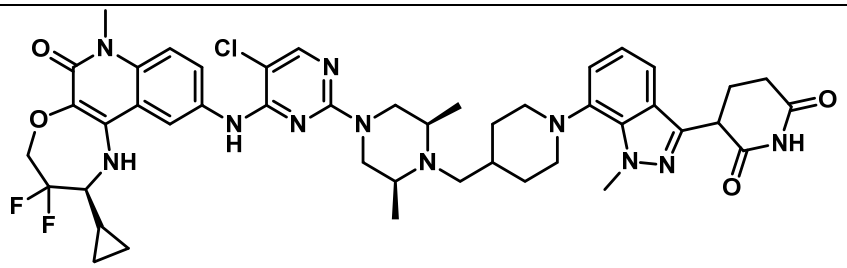
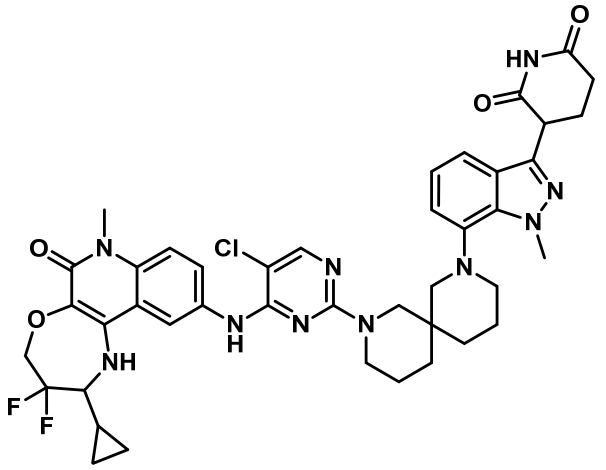
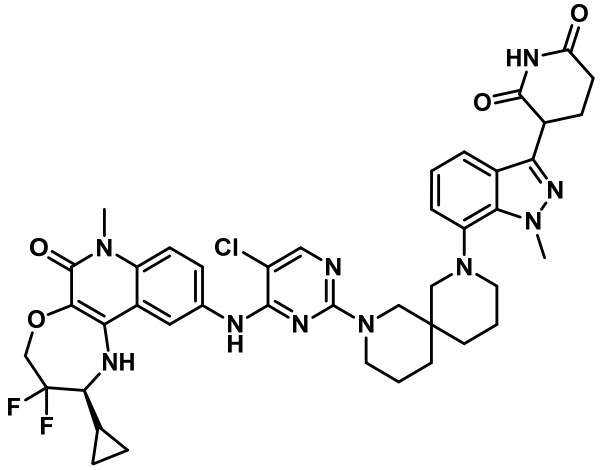
| | |
|---|---|
| **388** |  |
| **388a** |  |
| **389** |  |
| **389a** |  |

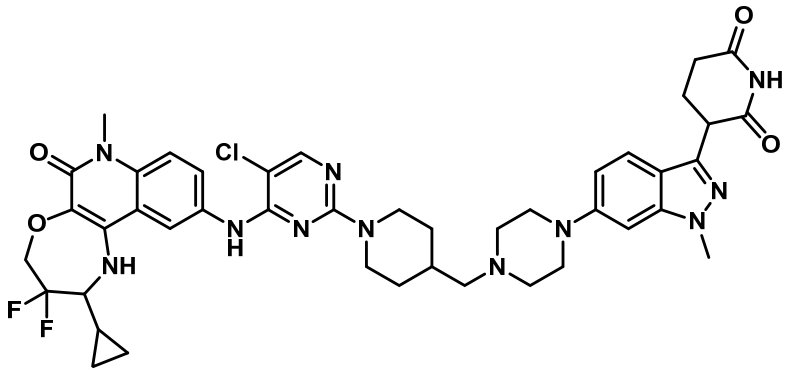
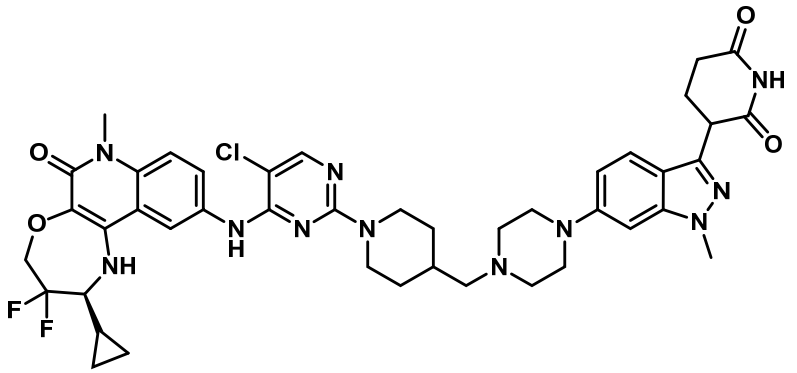
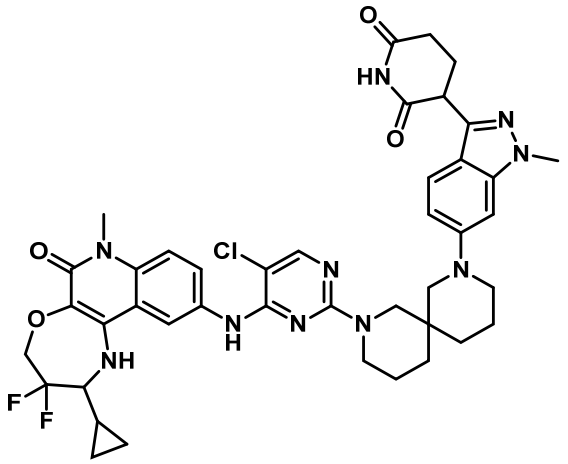
| | |
|---|---|
| **390** |  |
| **390a** |  |
| **391** |  |
| **391a** |  |

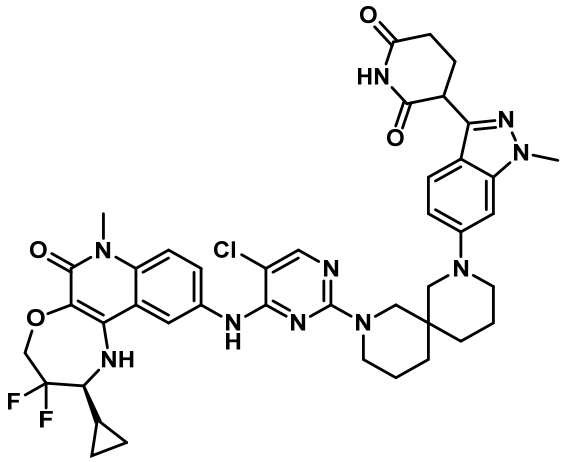
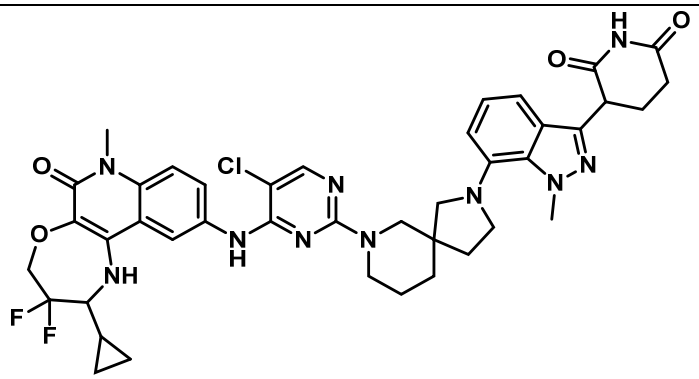
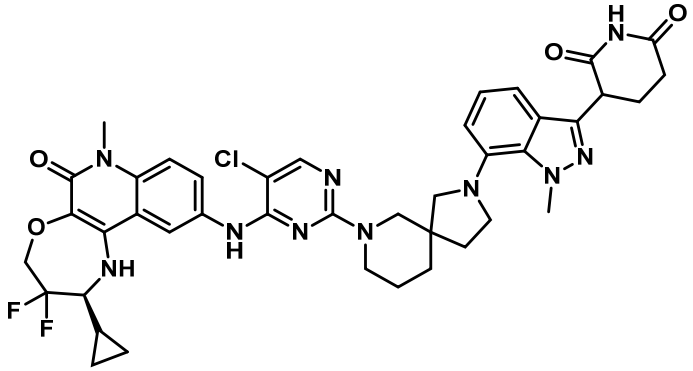
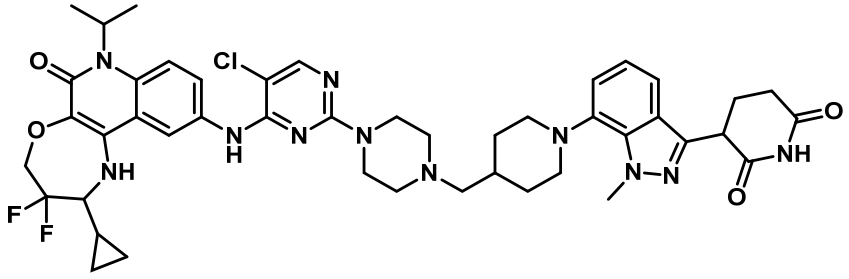
| | |
|---|---|
| **392** |  |
| **392a** |  |
| **393** |  |
| **393a** |  |
| **394** |  |

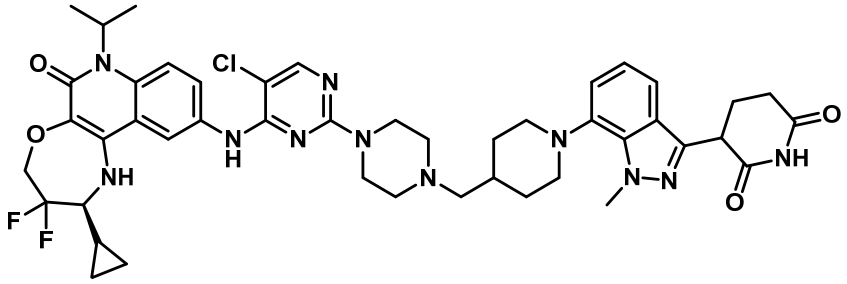
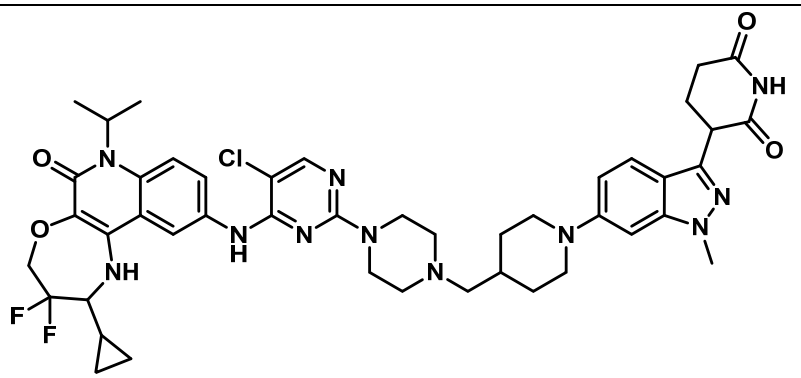
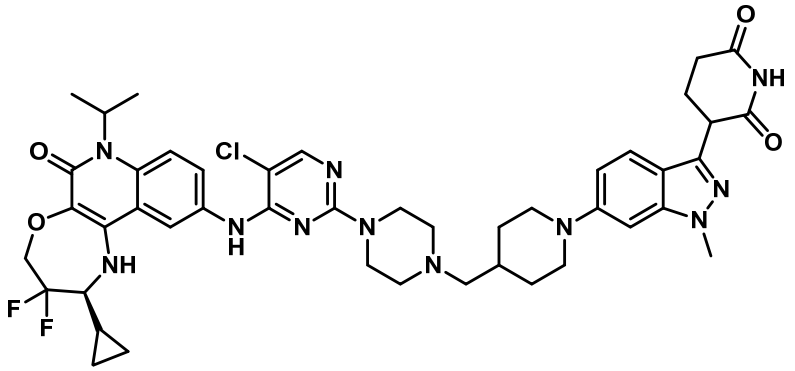
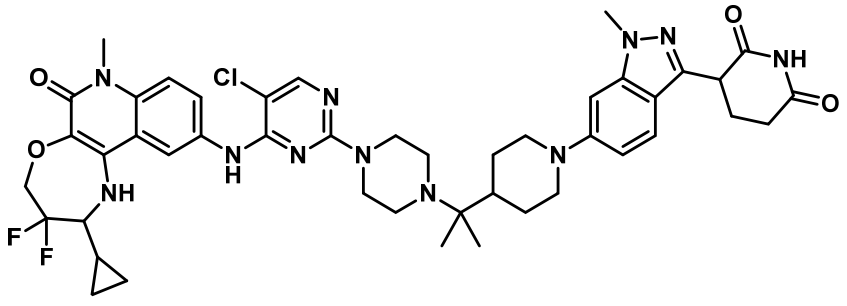
| | |
|---|---|
| **394a** |  |
| **395** |  |
| **395a** |  |
| **396** |  |

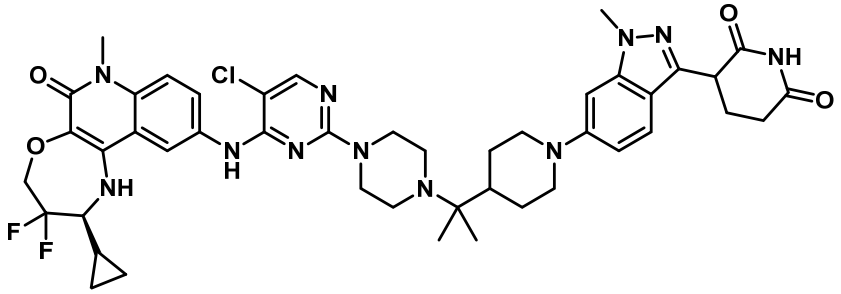
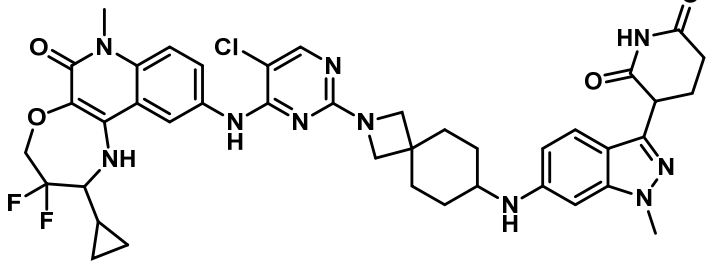
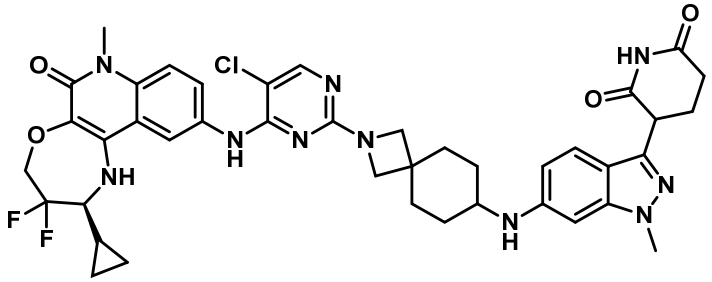
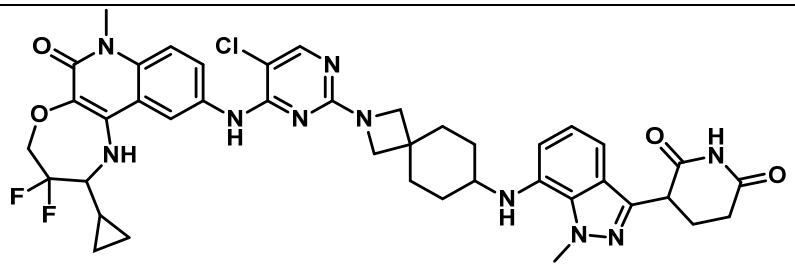
| | |
|---|---|
| **396a** |  |
| **397** |  |
| **397a** |  |
| **398** |  |

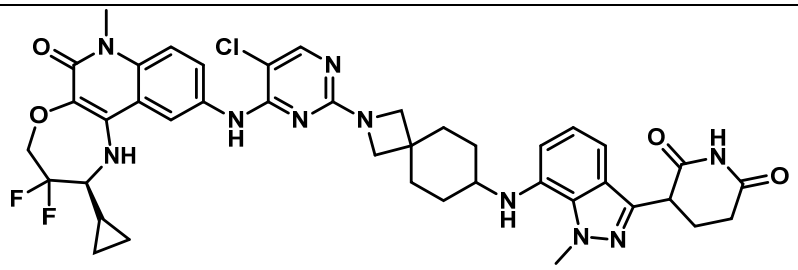
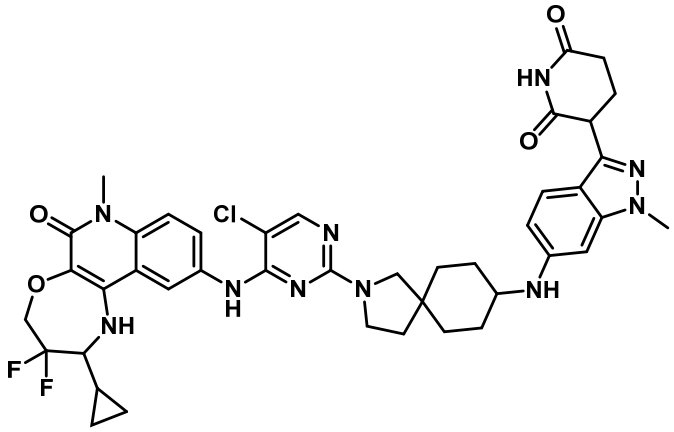
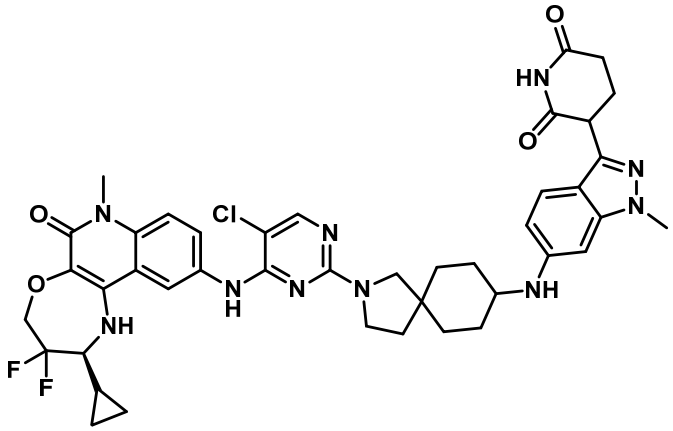
| | |
|---|---|
| **398a** |  |
| **399** |  |
| **399a** |  |

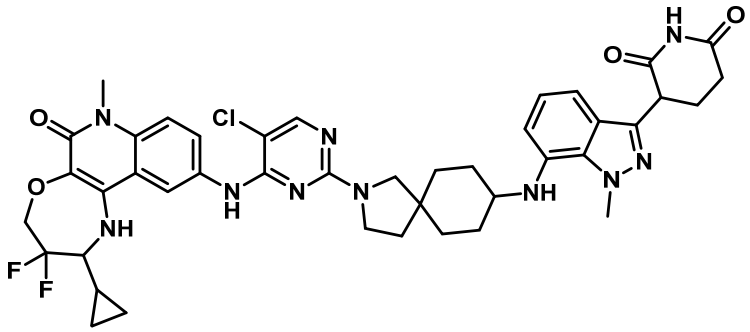
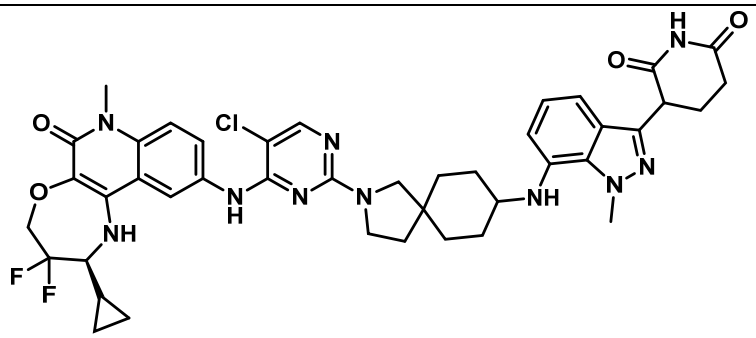
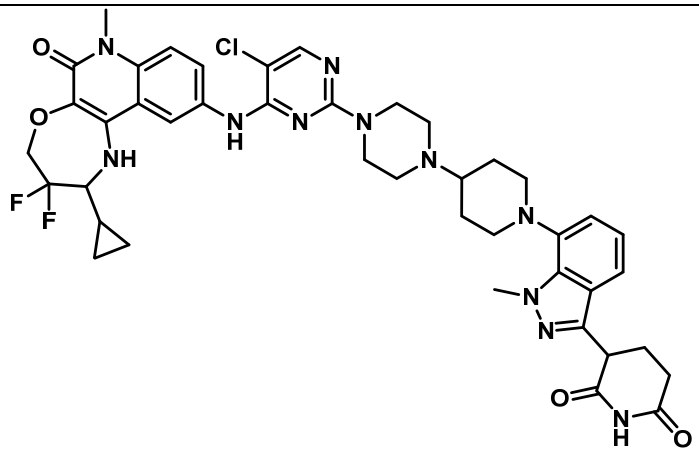
| | |
|---|---|
| **400** |  |
| **400a** |  |
| **401** |  |

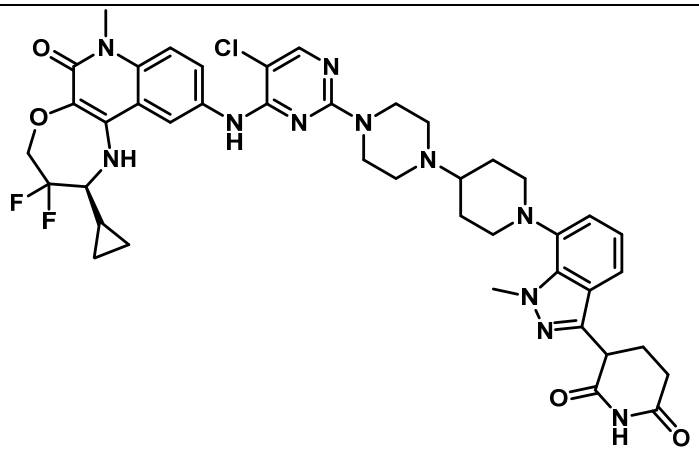
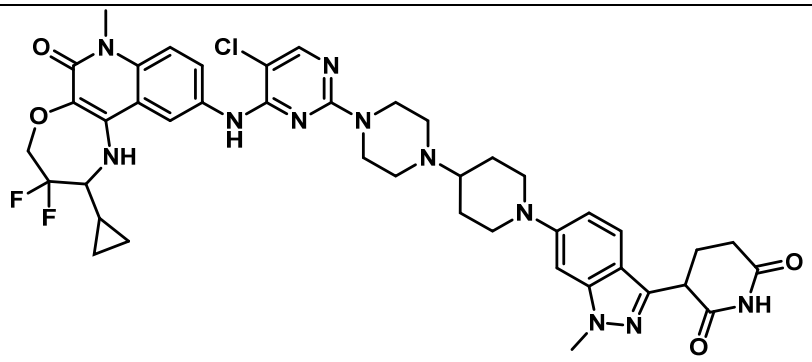
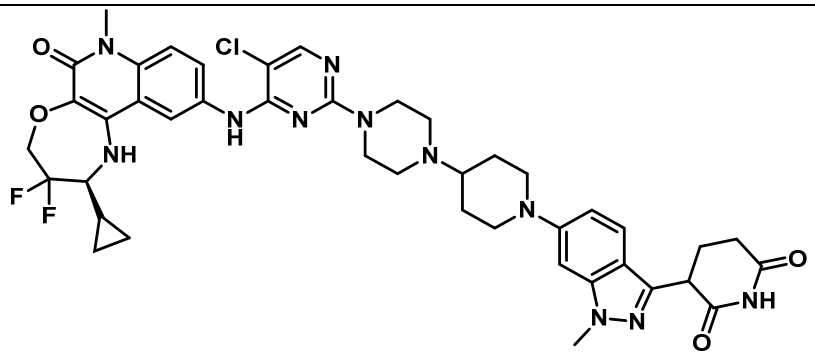
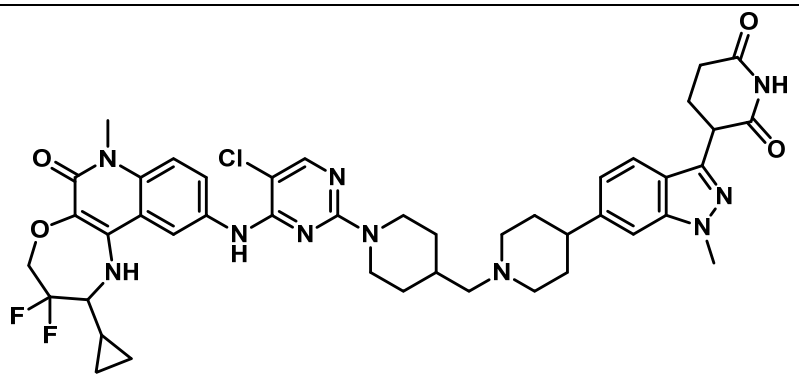
| | |
|---|---|
| **401a** |  |
| **402** |  |
| **402a** |  |
| **403** |  |

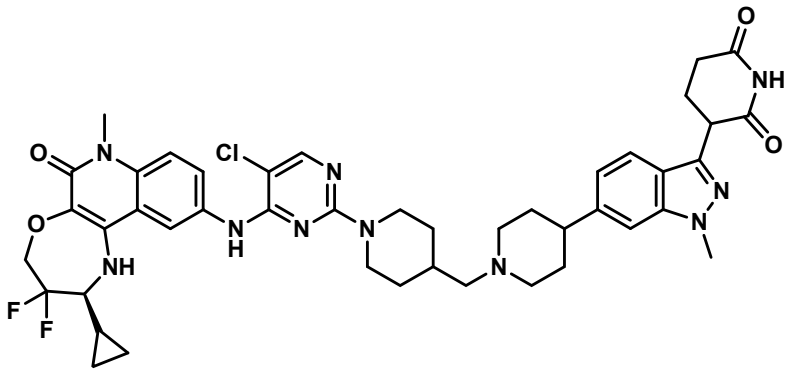
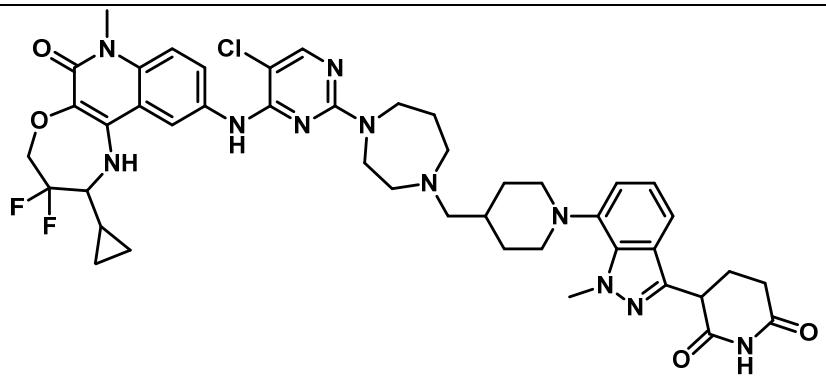
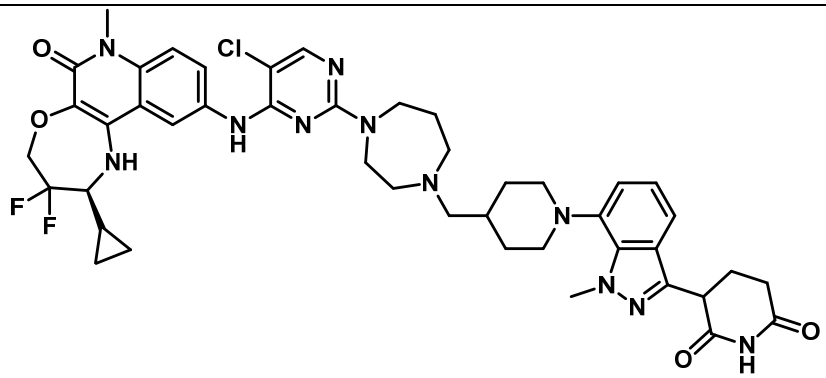
| | |
|---|---|
| **403a** |  |
| **404** |  |
| **404a** |  |
| **405** |  |

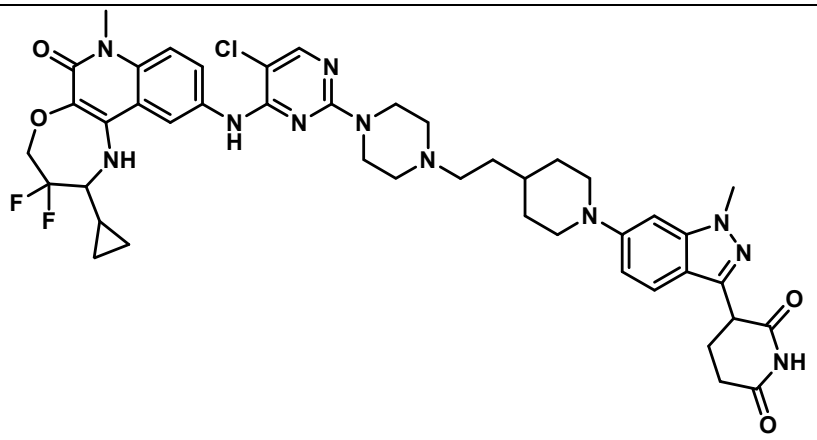
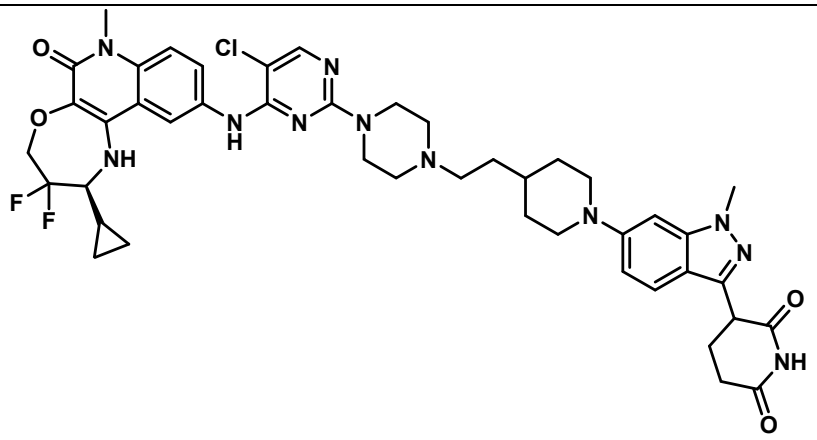
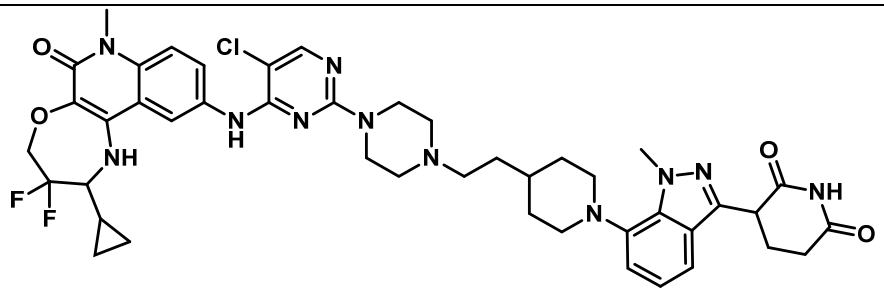
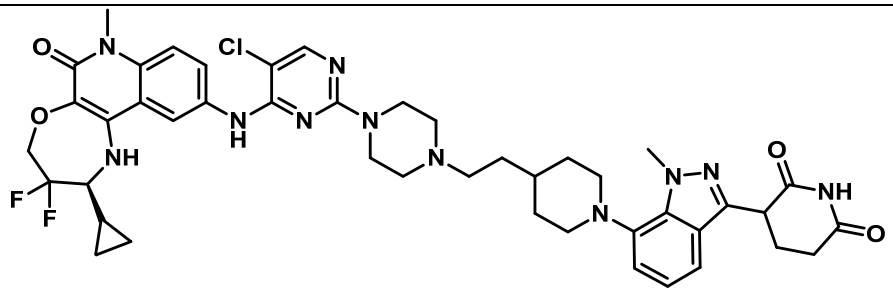
| | |
|---|---|
| **405a** |  |
| **406** |  |
| **406a** |  |
| **407** |  |

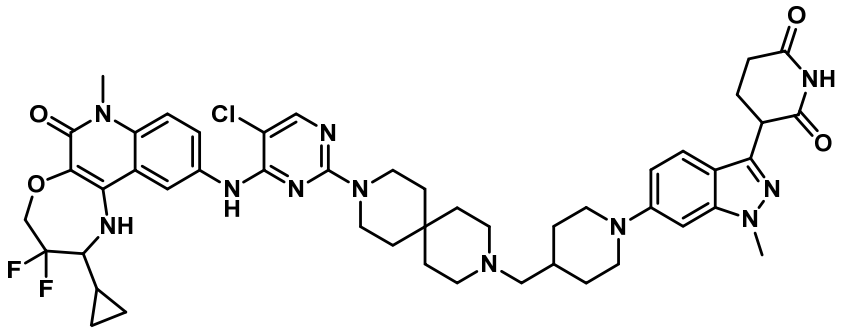
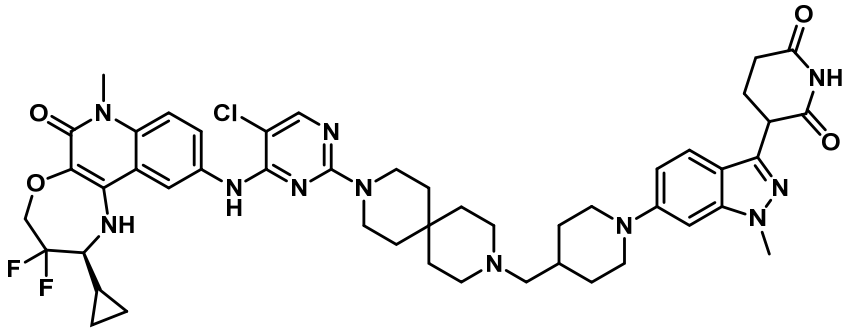
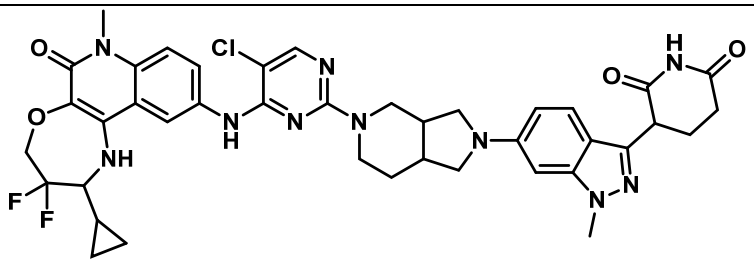
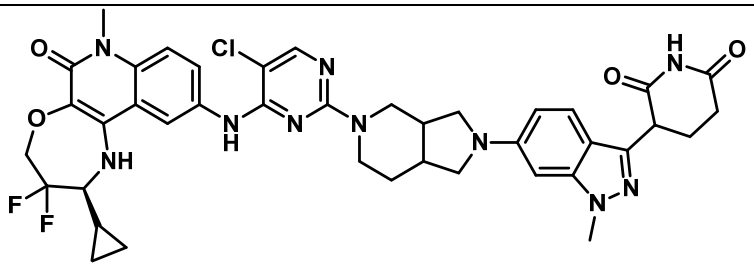
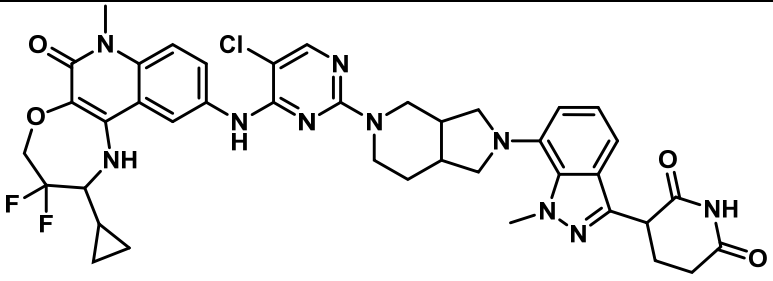
| | |
|---|---|
| **407a** |  |
| **408** |  |
| **408a** |  |

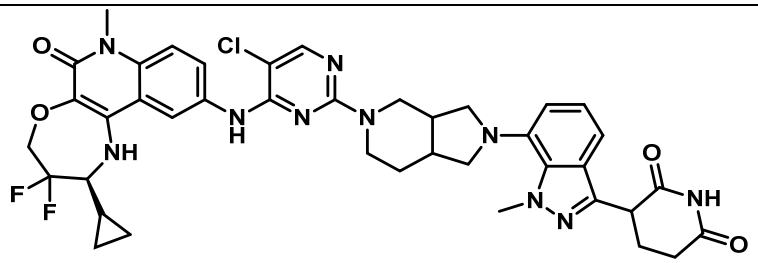
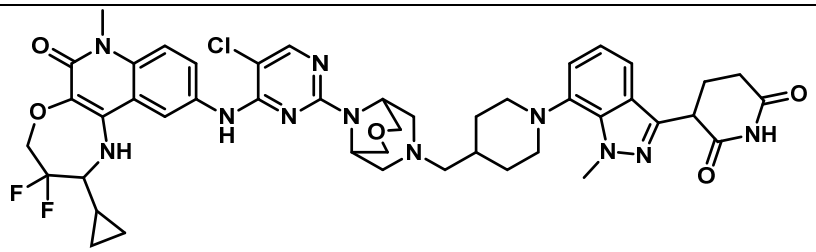
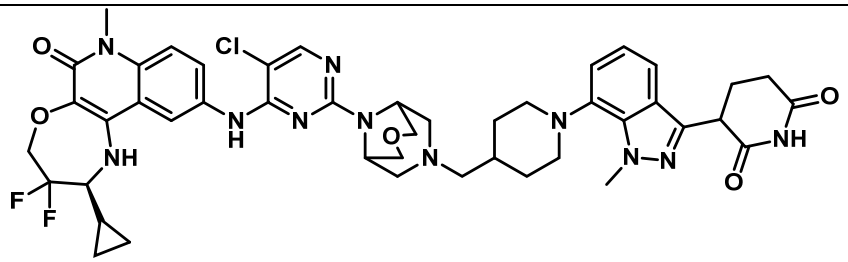
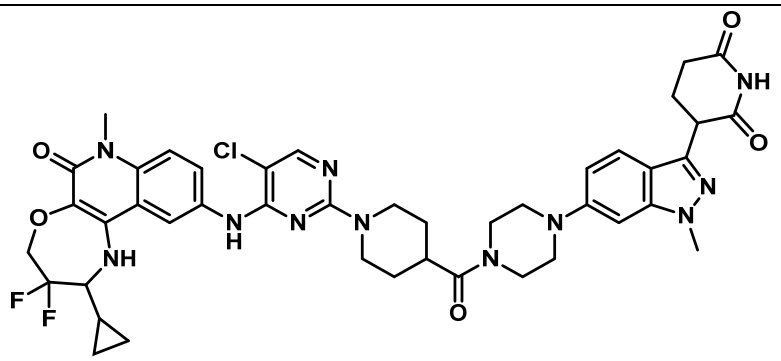
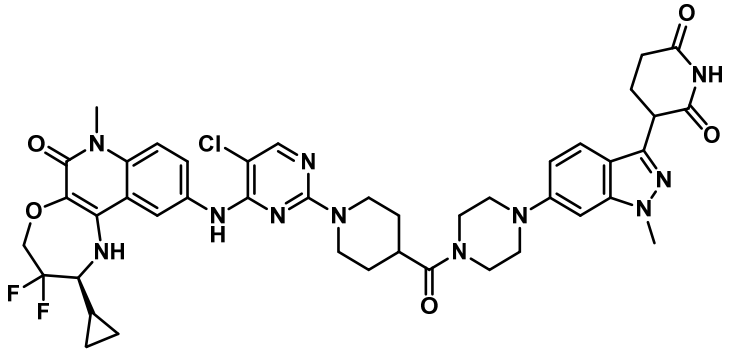
| | |
|---|---|
| **409** |  |
| **409a** |  |
| **410** |  |

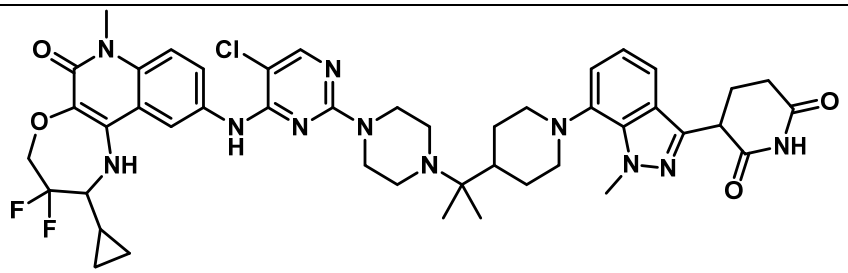
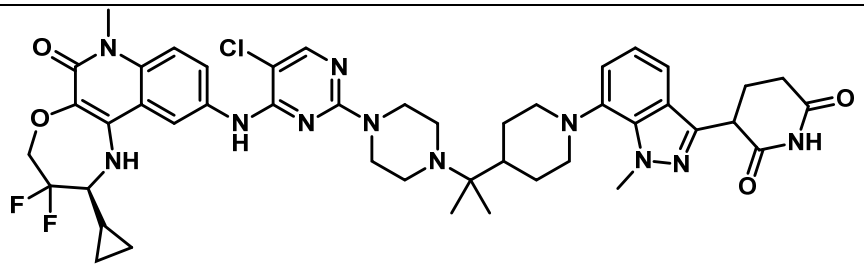
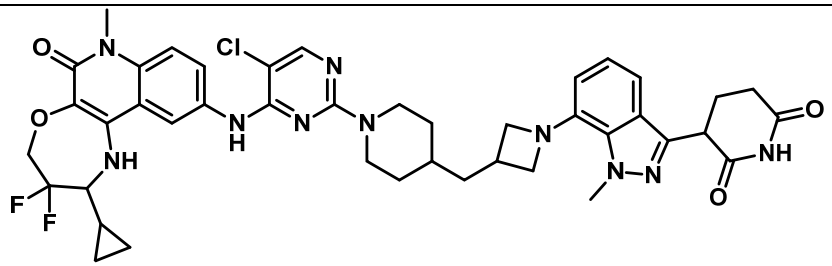
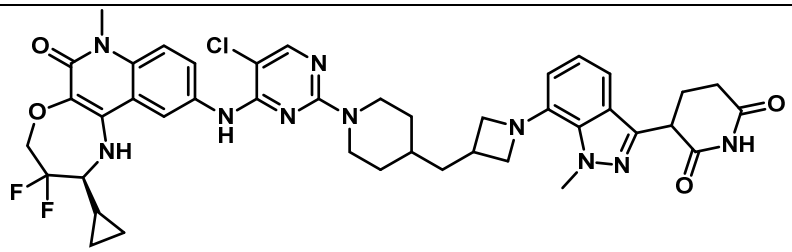
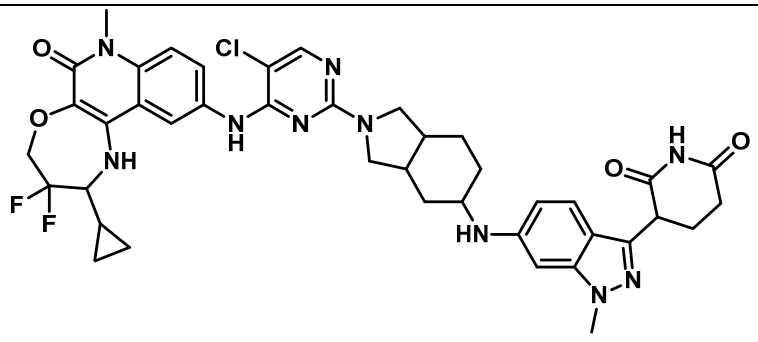
| | |
|---|---|
| **410a** |  |
| **411** |  |
| **411a** |  |
| **412** |  |

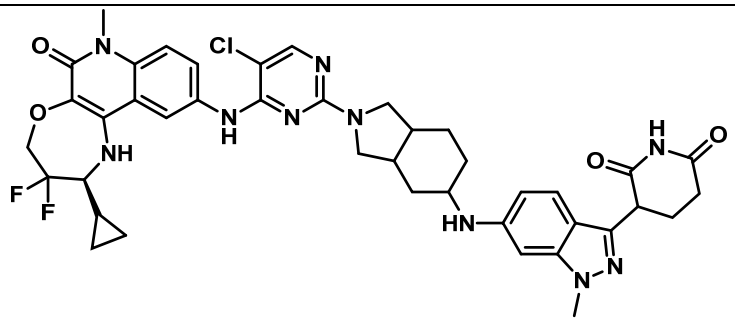
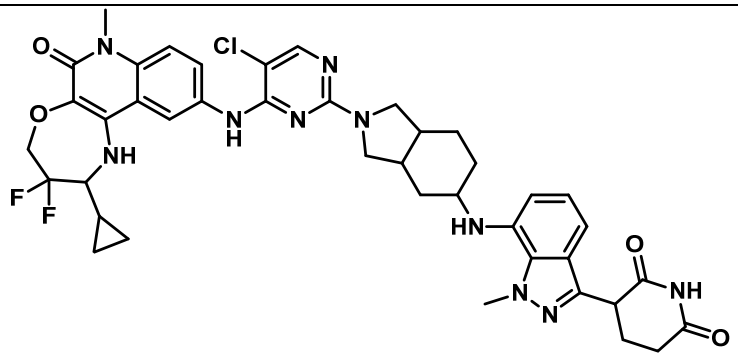
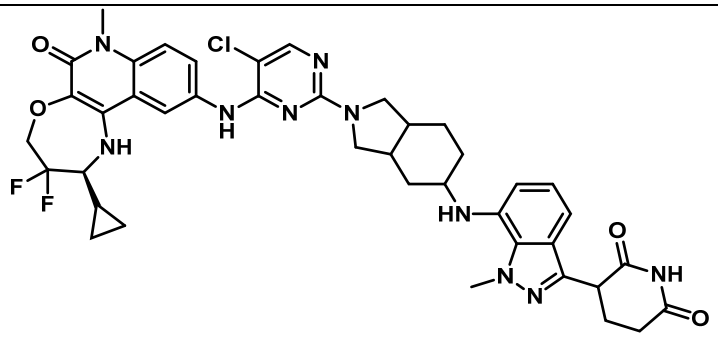
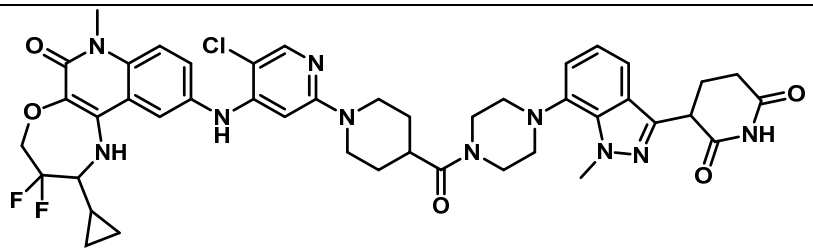
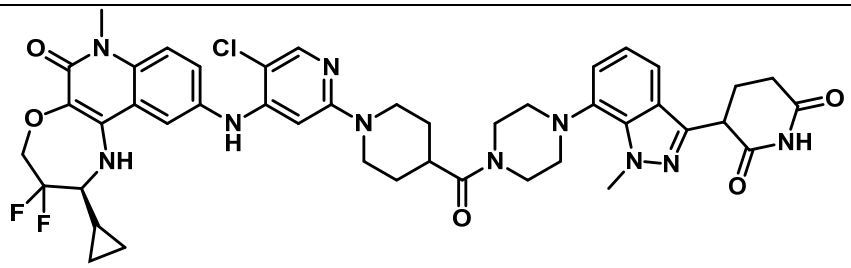
| | |
|---|---|
| **412a** |  |
| **413** |  |
| **413a** |  |

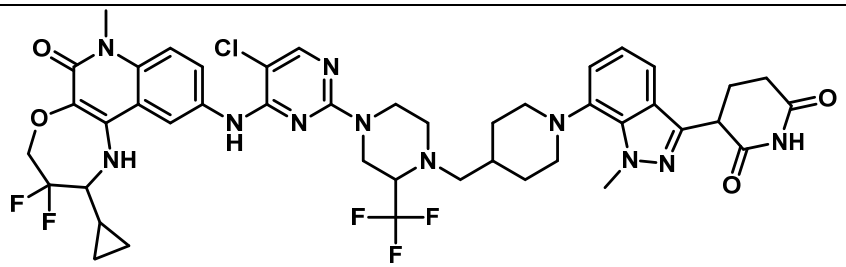
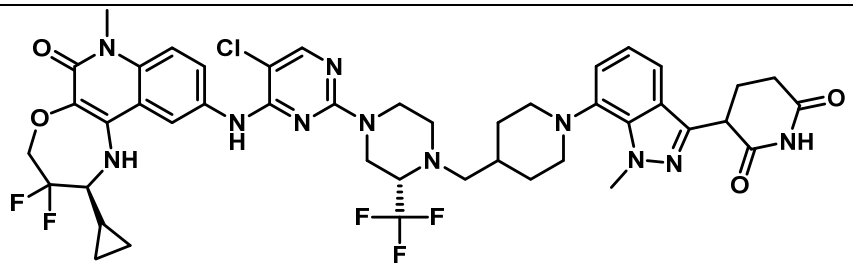
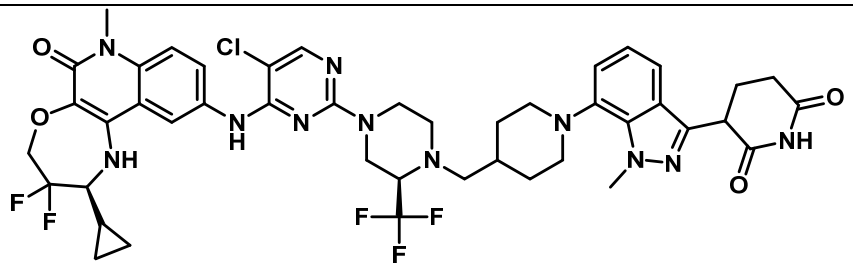
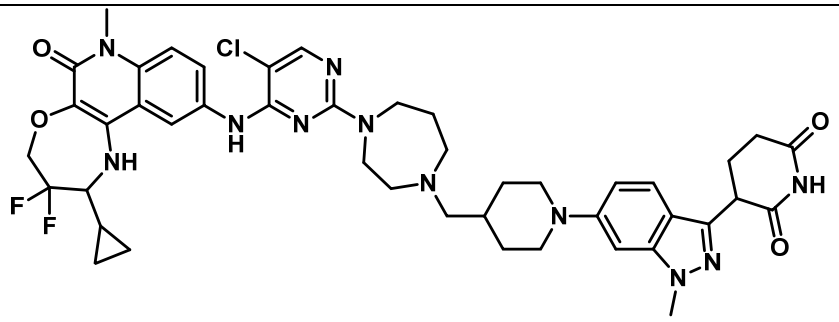
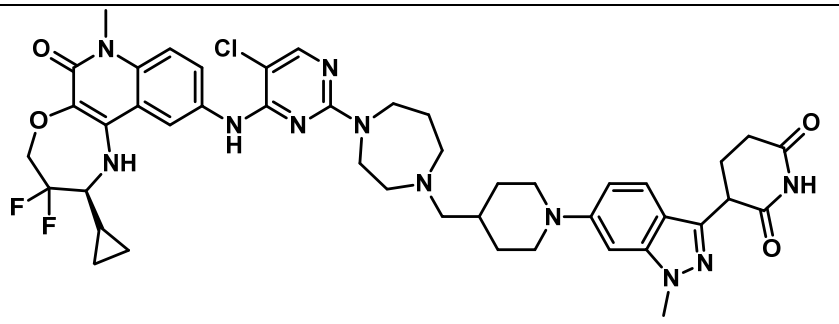
| | |
|---|---|
| **414** |  |
| **414a** |  |
| **415** |  |
| **415a** |  |

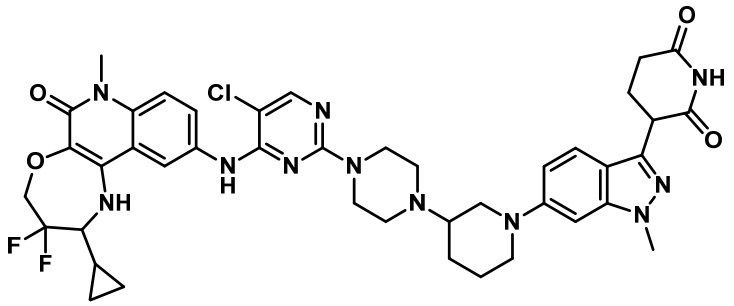
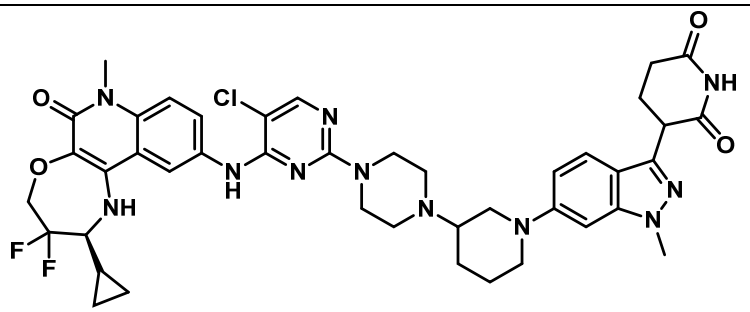
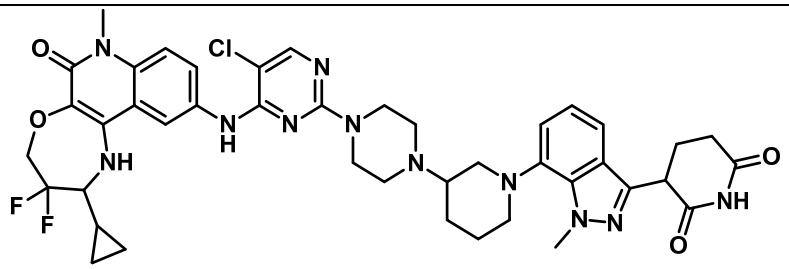
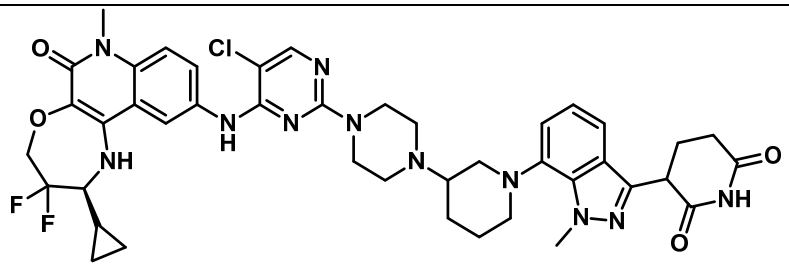
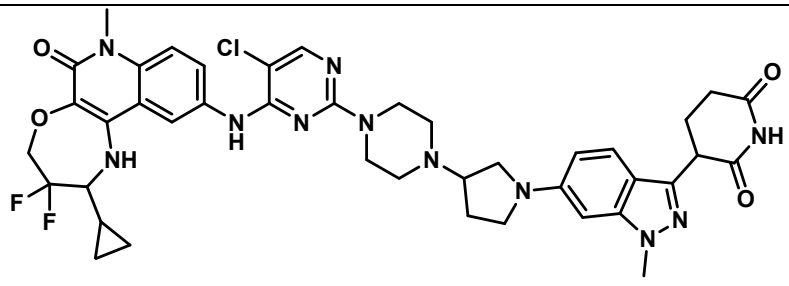
| | |
|---|---|
| **416** |  |
| **416a** |  |
| **417** |  |
| **417a** |  |
| **418** |  |

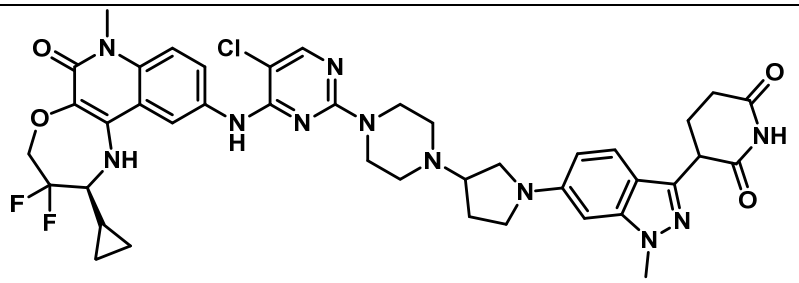
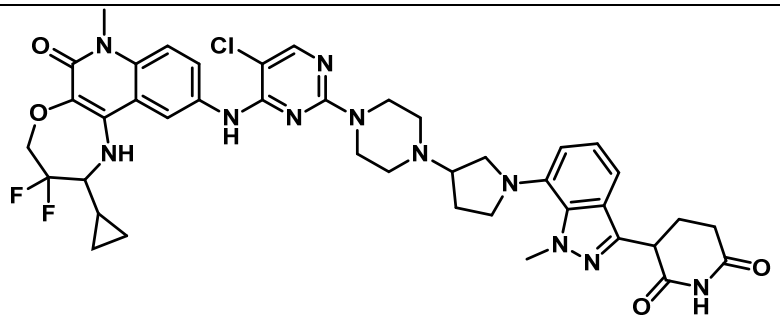
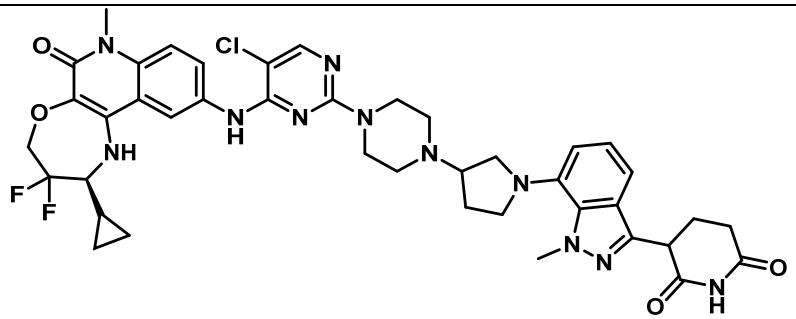
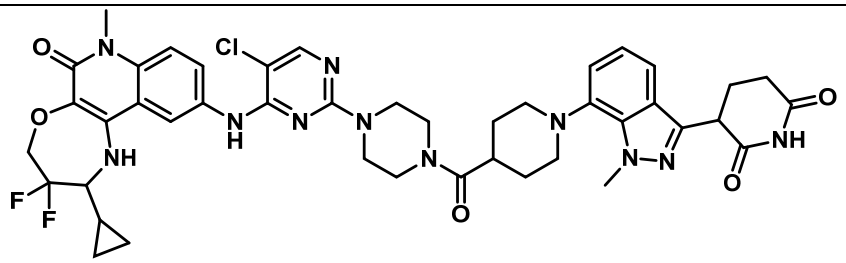
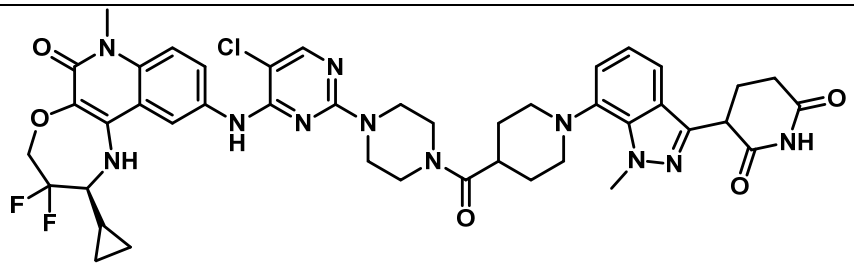
| | |
|---|---|
| **418a** |  |
| **419** |  |
| **419a** |  |
| **420** |  |
| **420a** |  |

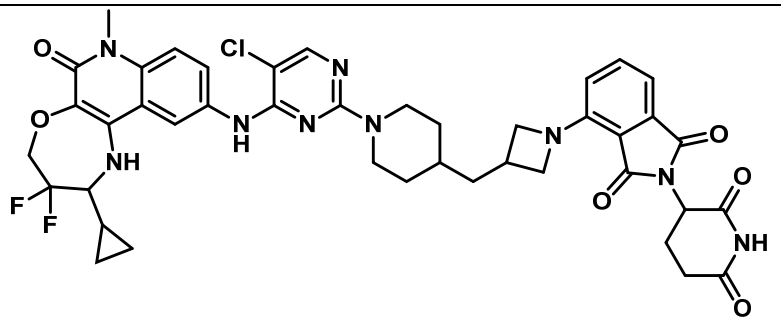
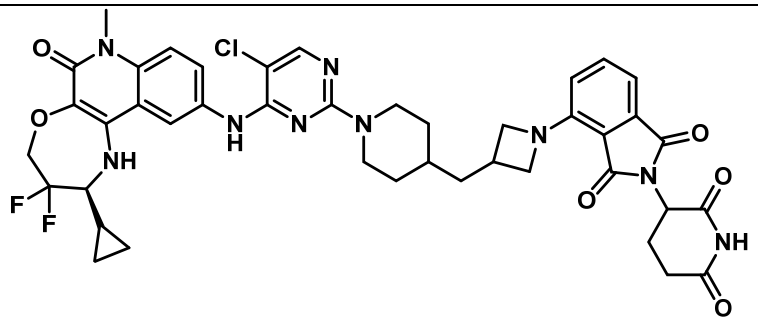
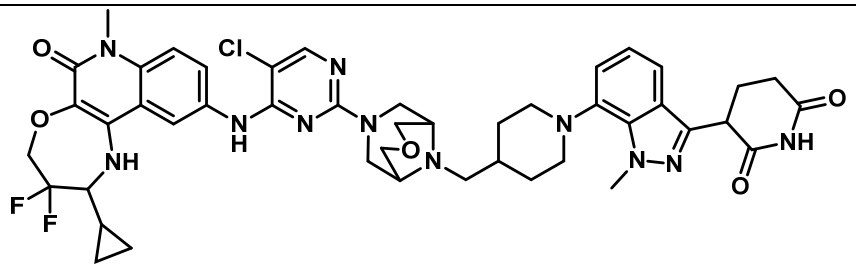
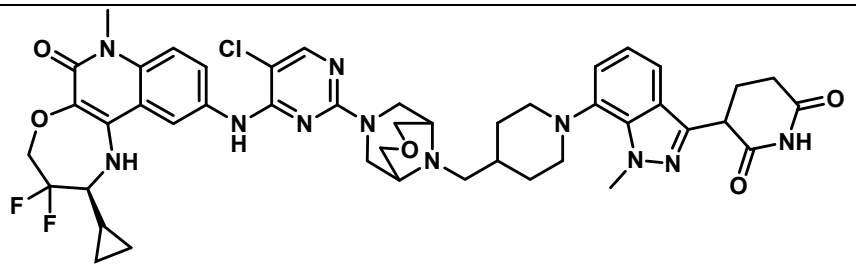
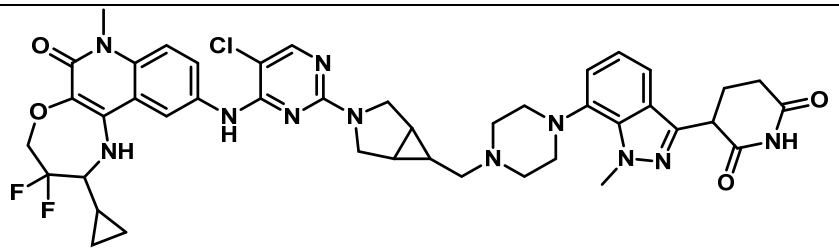
| | |
|---|---|
| **421** |  |
| **421a** |  |
| **422** |  |
| **422a** |  |
| **423** |  |

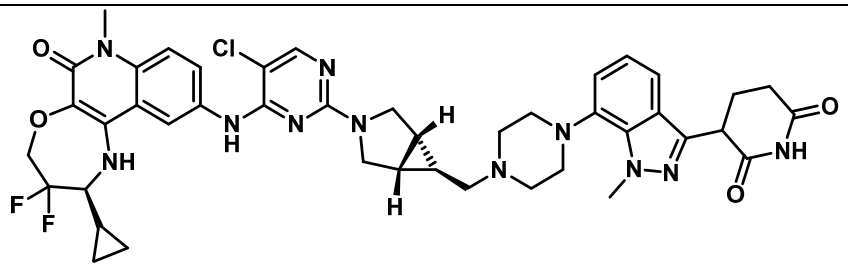
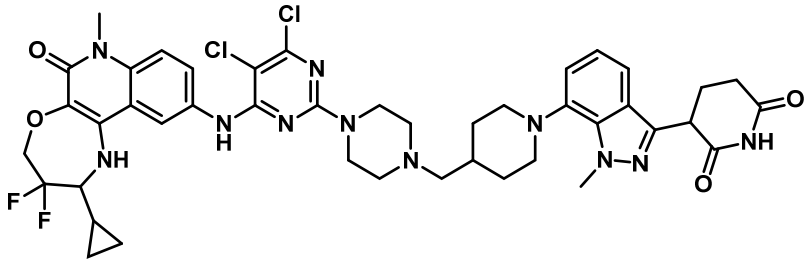
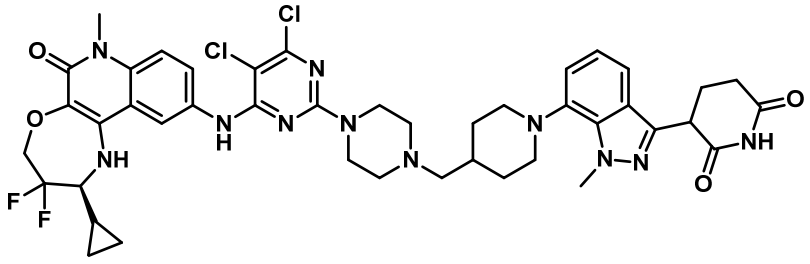
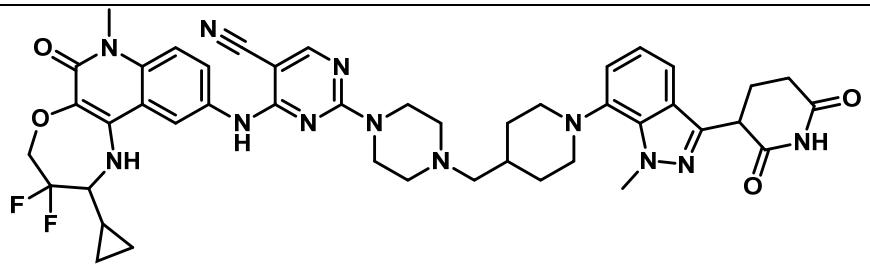
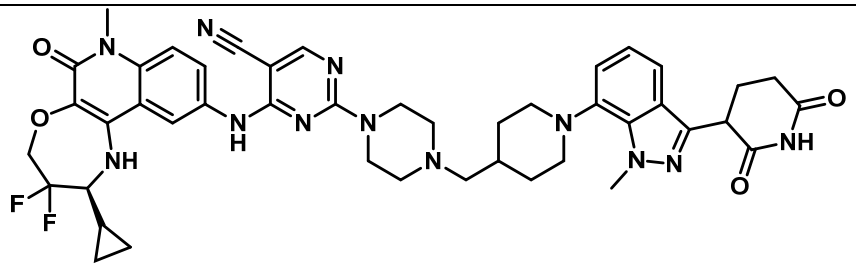
| | |
|---|---|
| **423a** |  |
| **424** |  |
| **424a** |  |
| **425** |  |
| **425a** |  |

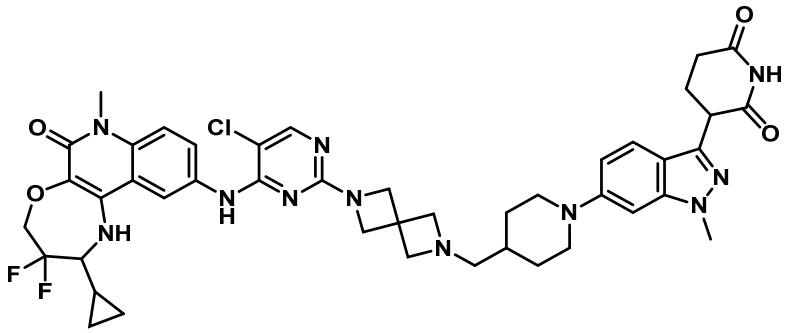
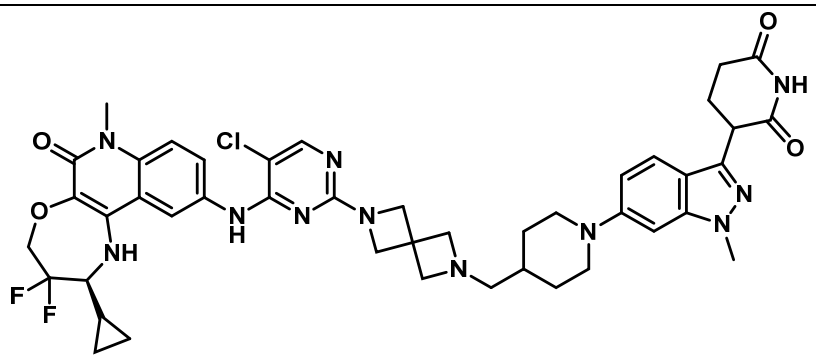
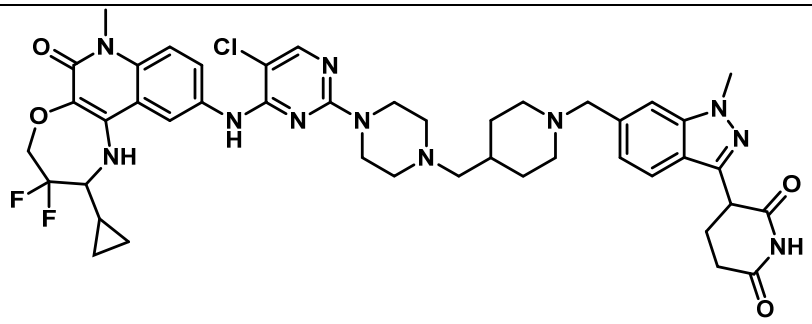
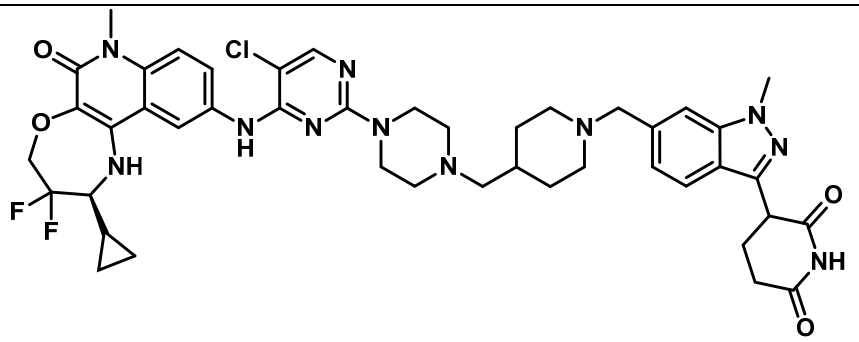
| | |
|---|---|
| **426** |  |
| **426a** |  |
| **426b** |  |
| **427** |  |
| **427a** |  |

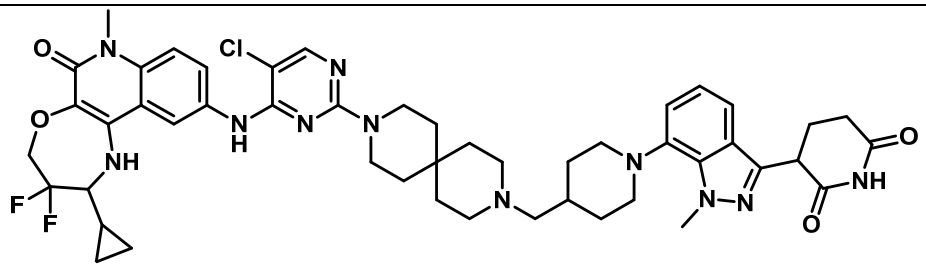
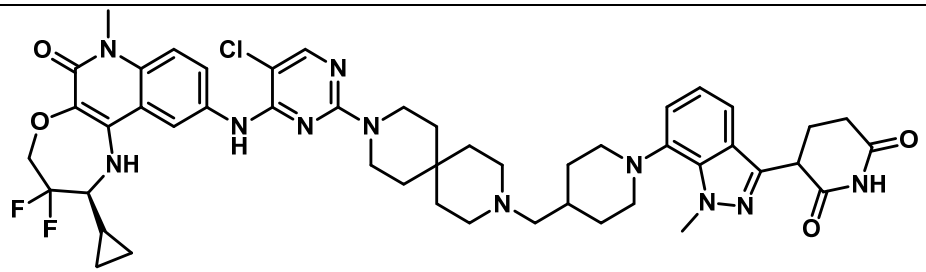
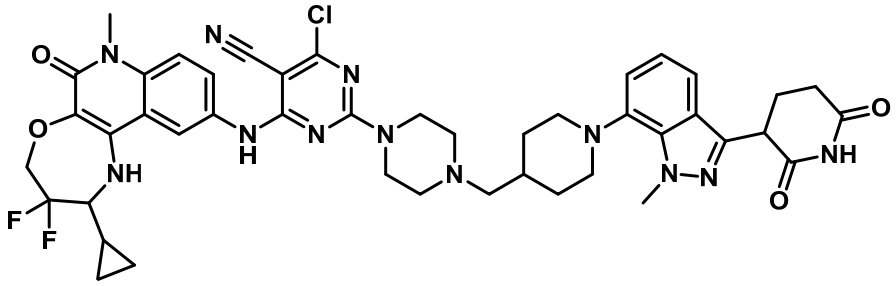
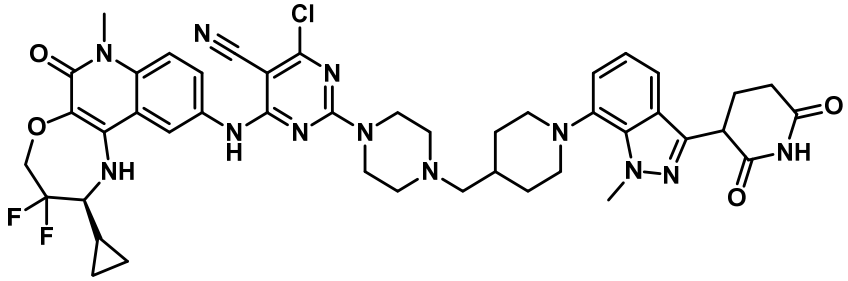
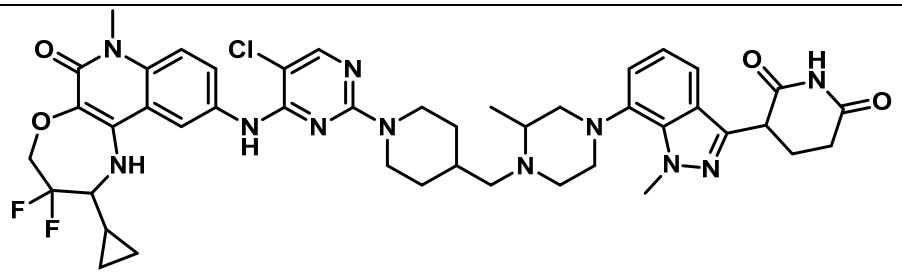
| | |
|---|---|
| **428** |  |
| **428a** |  |
| **429** |  |
| **429a** |  |
| **430** |  |

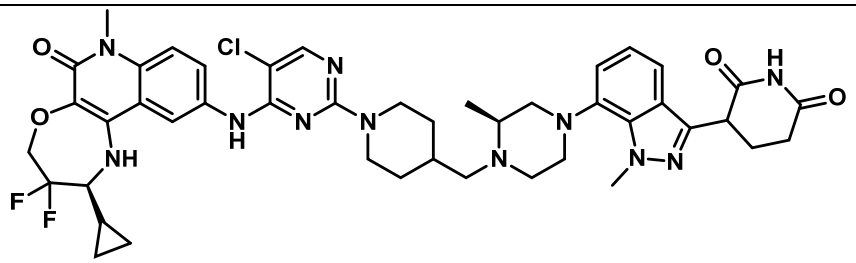
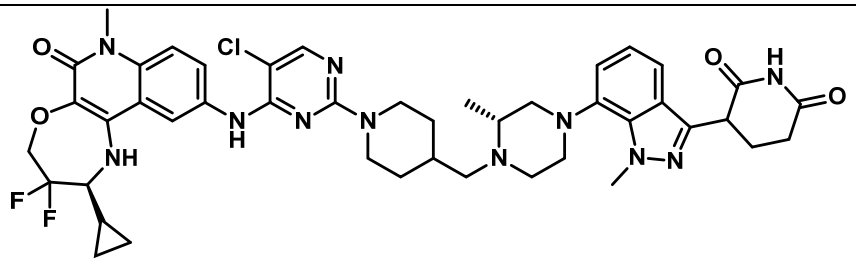
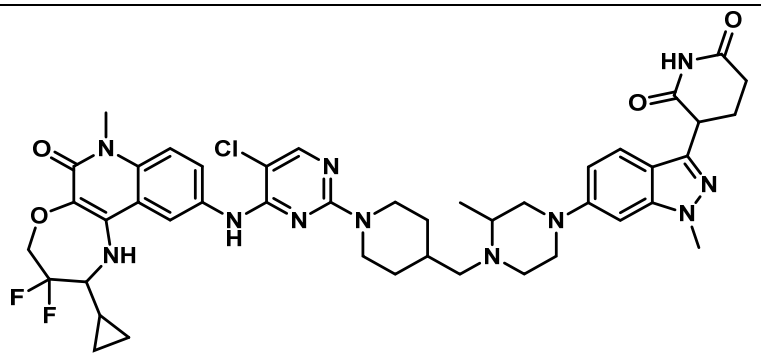
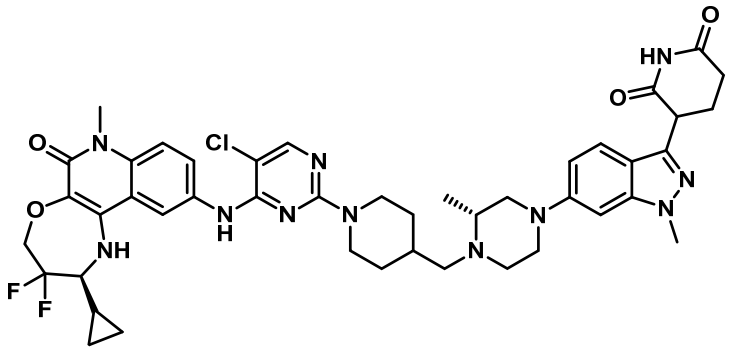
| | |
|---|---|
| **430a** |  |
| **431** |  |
| **431a** |  |
| **432** |  |
| **432a** |  |

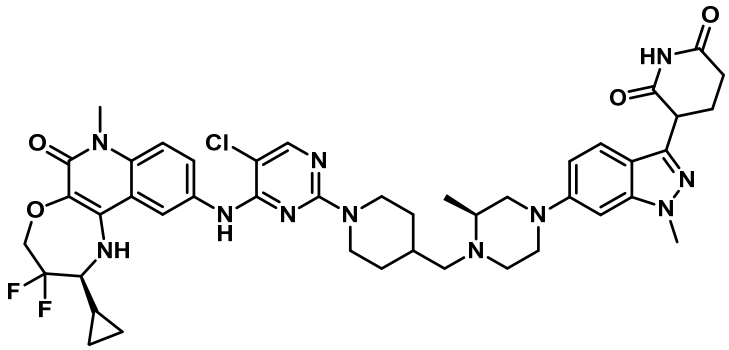
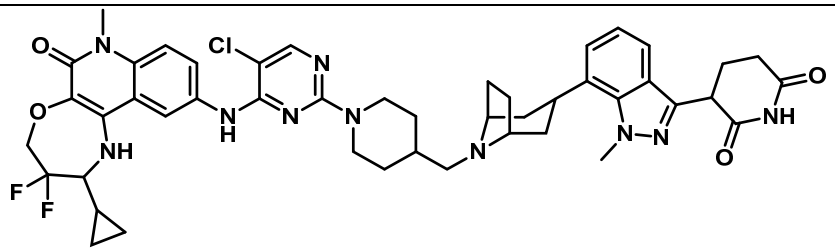
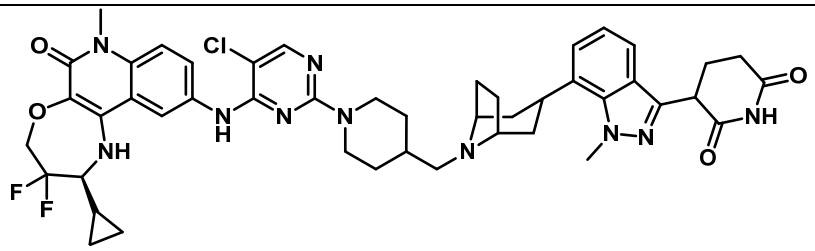
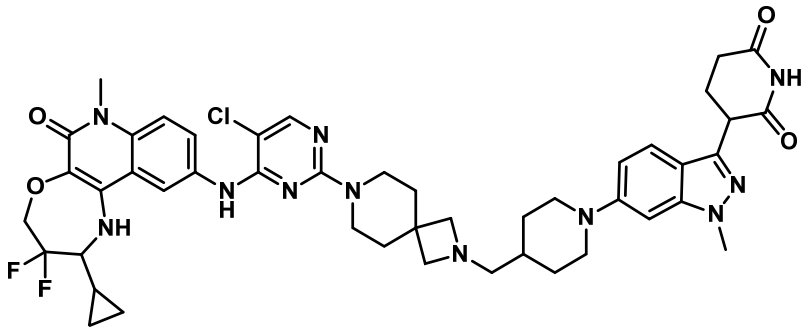
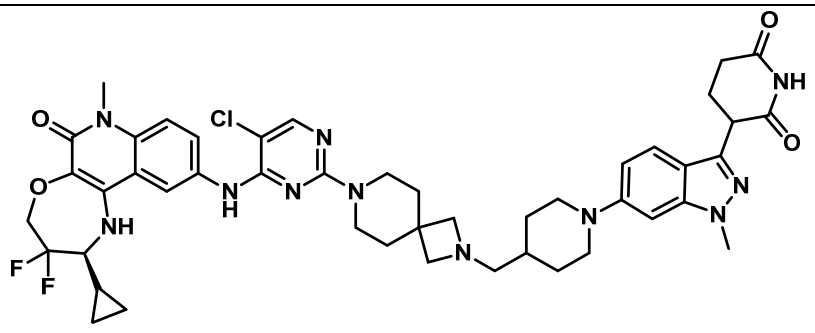
| | |
|---|---|
| **433** |  |
| **433a** |  |
| **434** |  |
| **434a** |  |
| **435** |  |

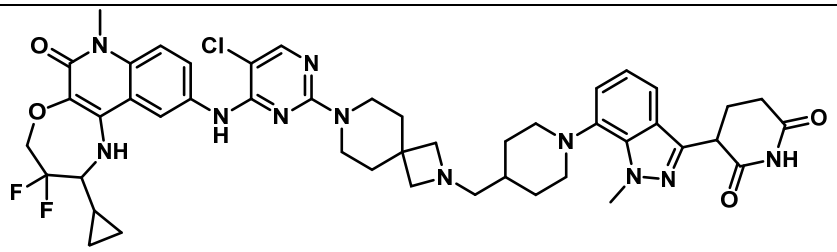
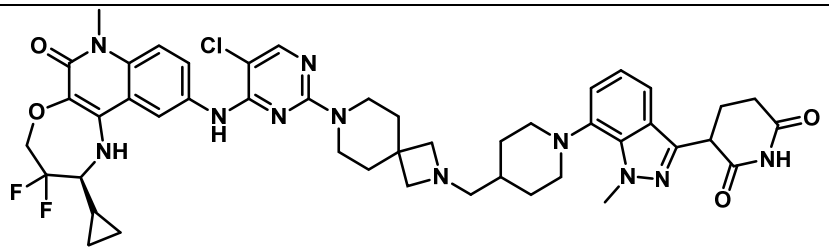
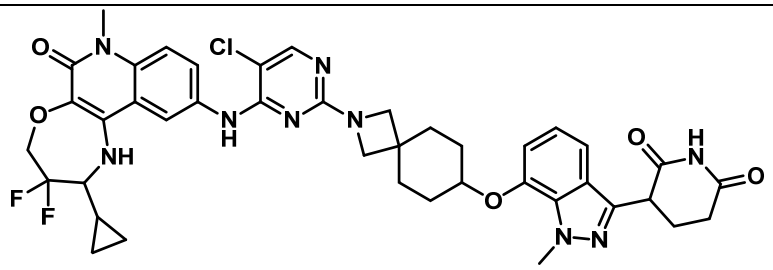
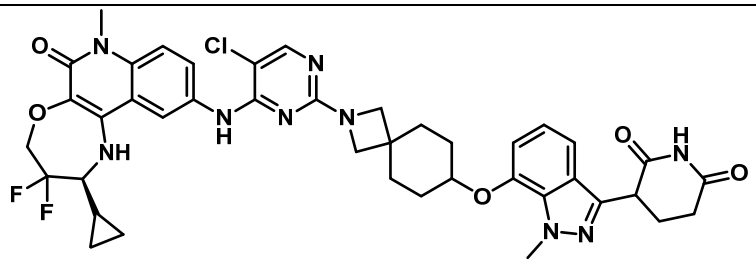
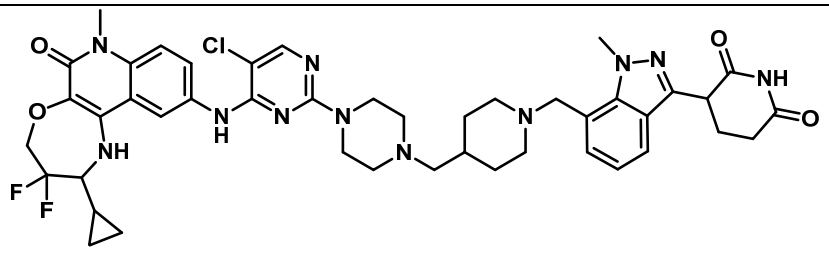
| | |
|---|---|
| **435a** |  |
| **436** |  |
| **436a** |  |
| **437** |  |
| **437a** |  |

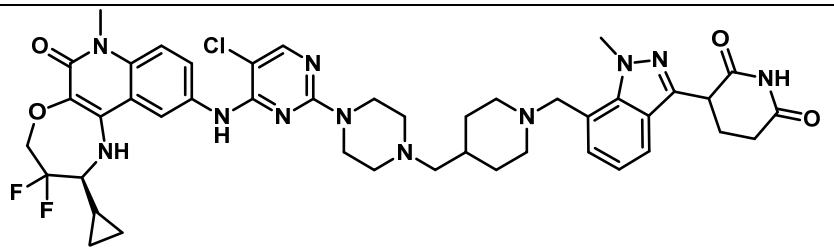
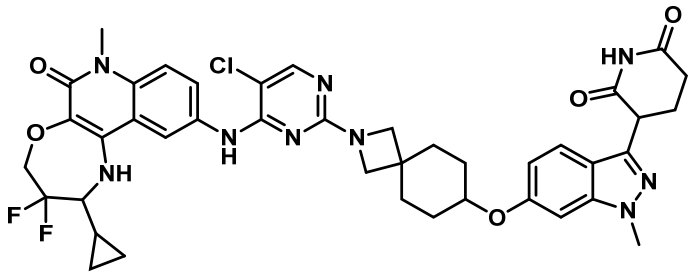
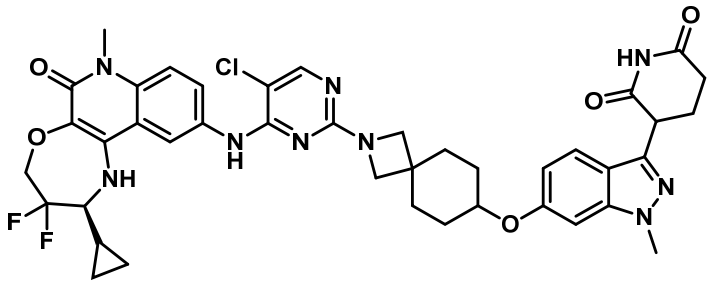
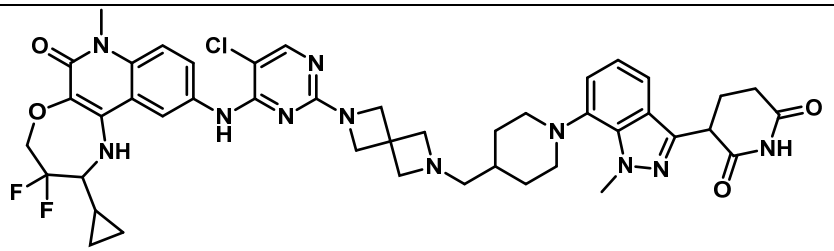
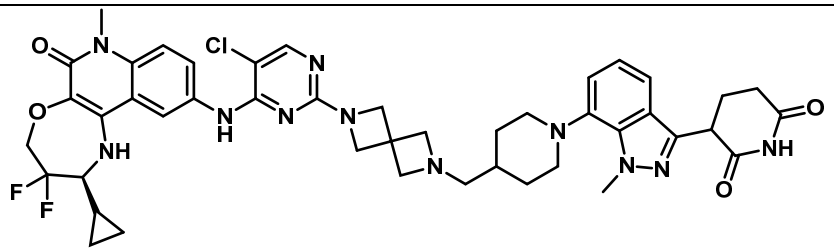
| | |
|---|---|
| **438** |  |
| **438a** |  |
| **439** |  |
| **439a** |  |

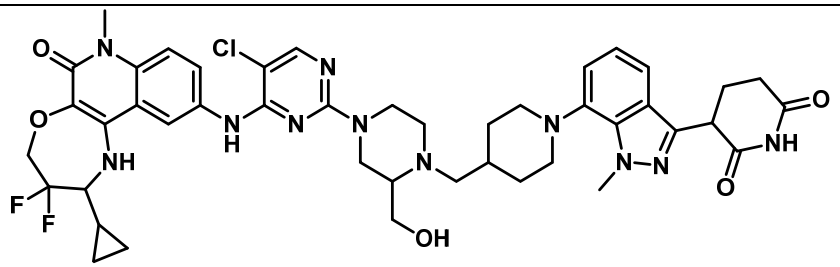
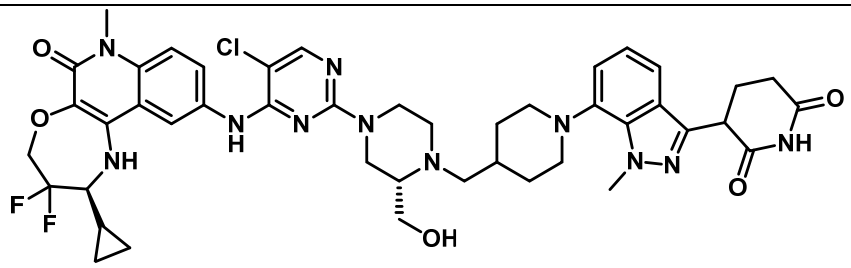
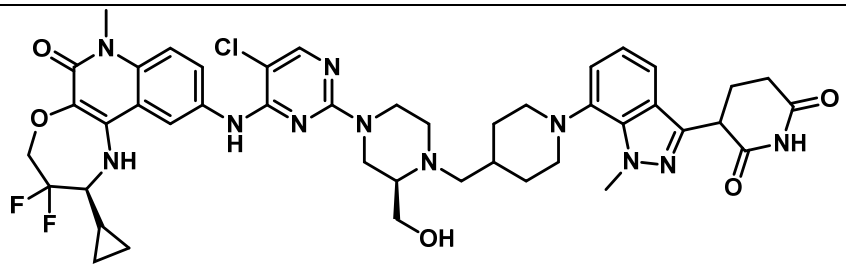
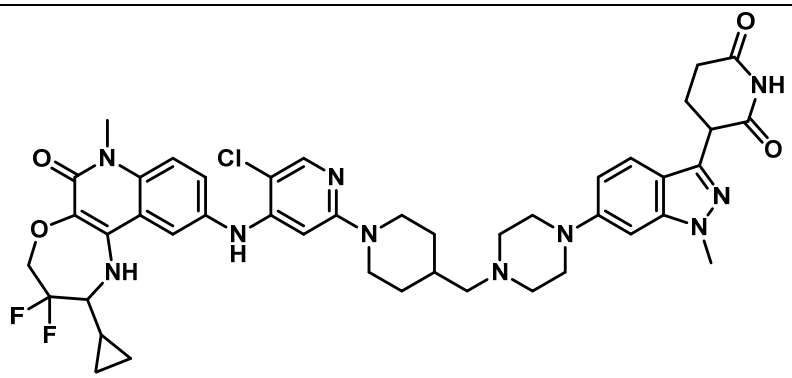
| | |
|---|---|
| **440** |  |
| **440a** |  |
| **441** |  |
| **441a** |  |
| **442** |  |

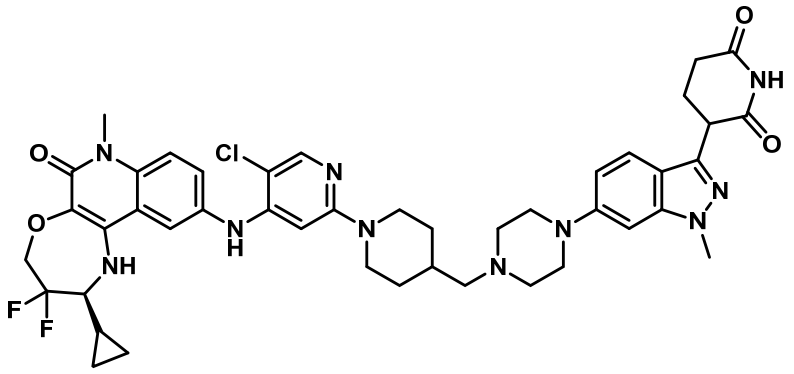
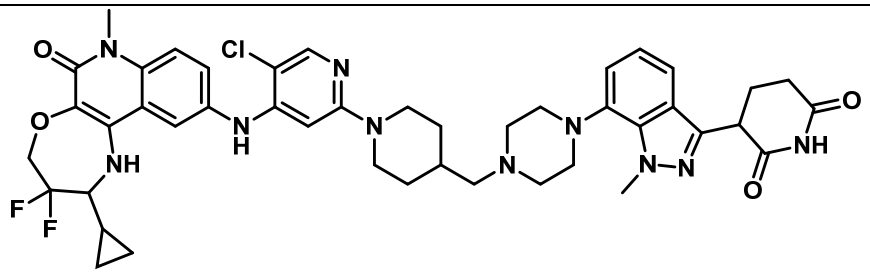
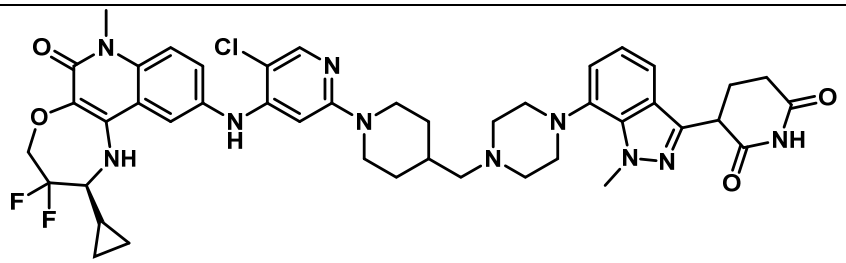
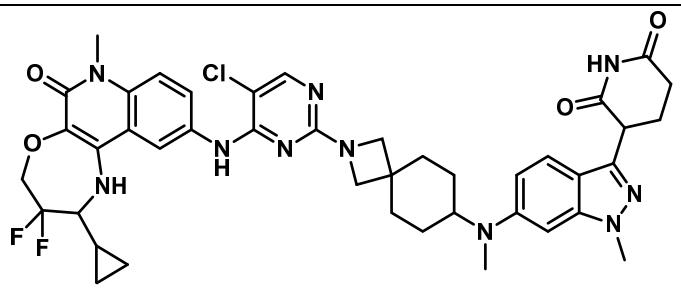
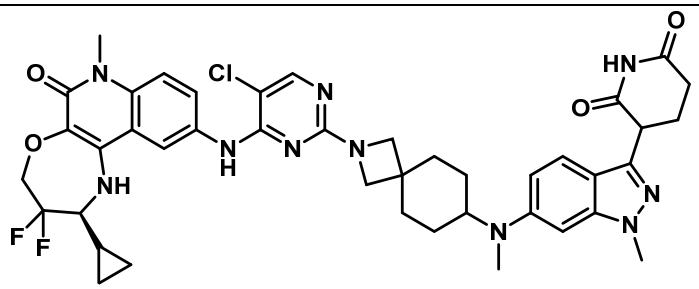
| | |
|---|---|
| **442a** |  |
| **442b** |  |
| **443** |  |
| **443a** |  |

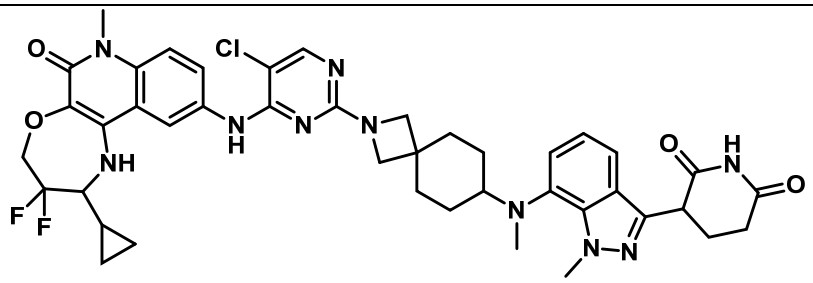
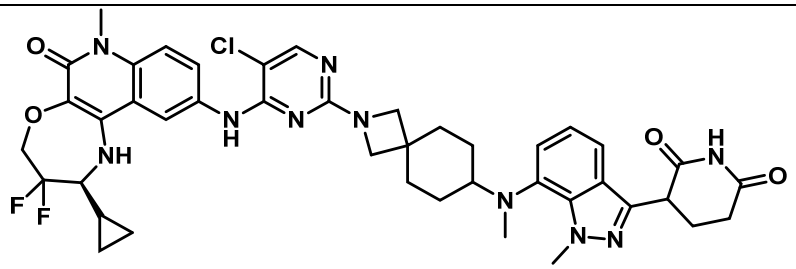
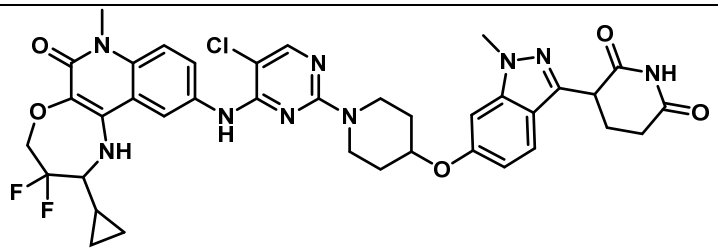
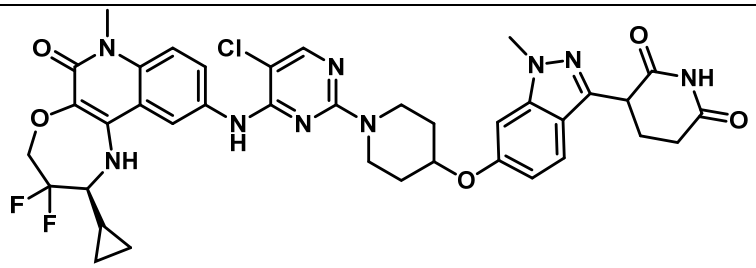
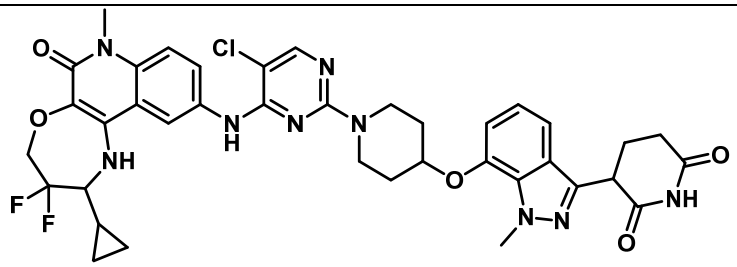
| | |
|---|---|
| **443b** |  |
| **444** |  |
| **444a** |  |
| **445** |  |
| **445a** |  |

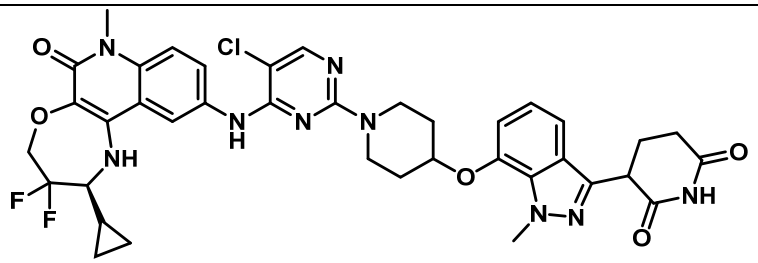
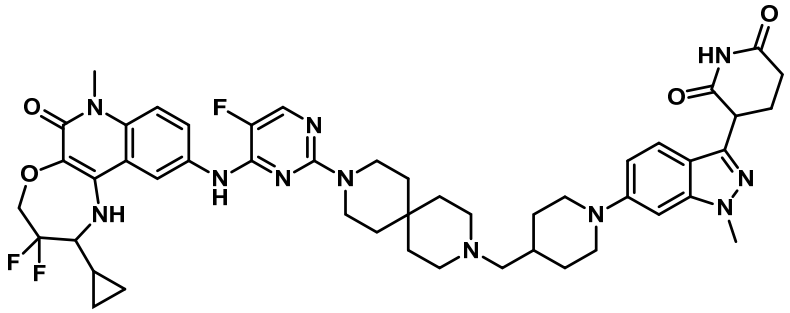
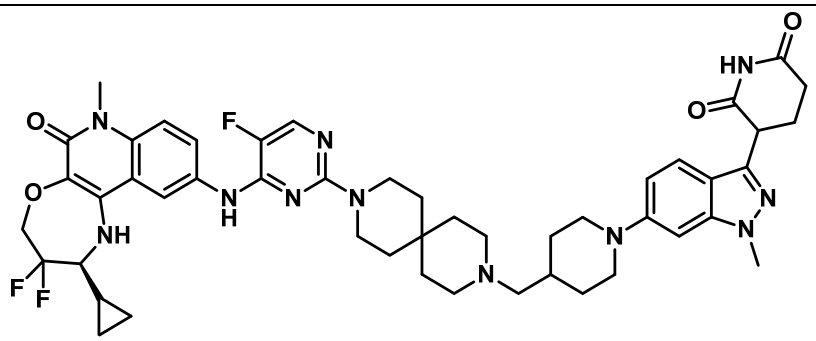
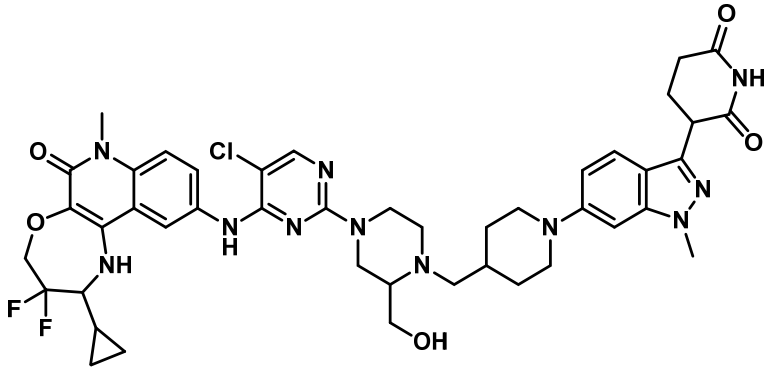
| | |
|---|---|
| **446** |  |
| **446a** |  |
| **447** |  |
| **447a** |  |
| **448** |  |

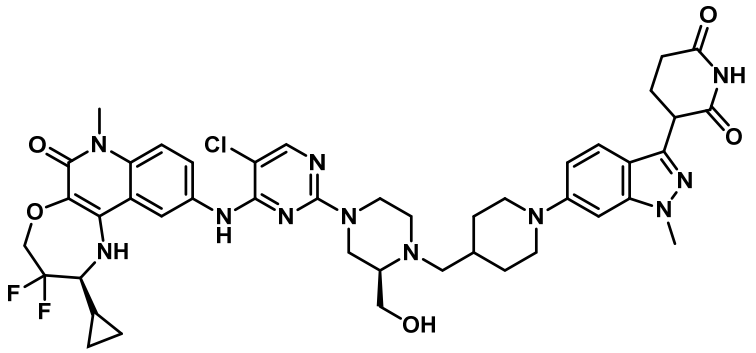
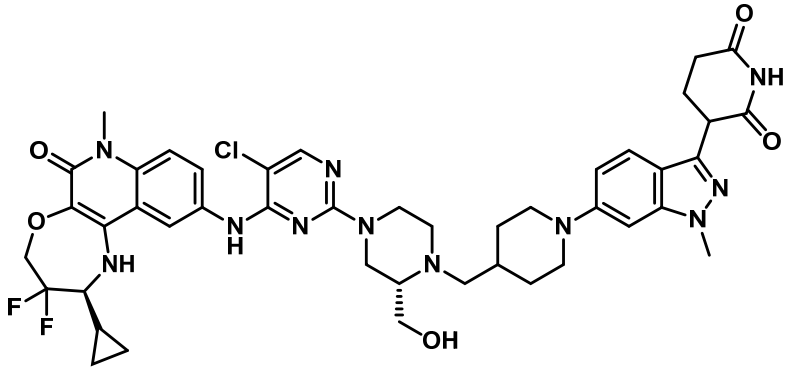
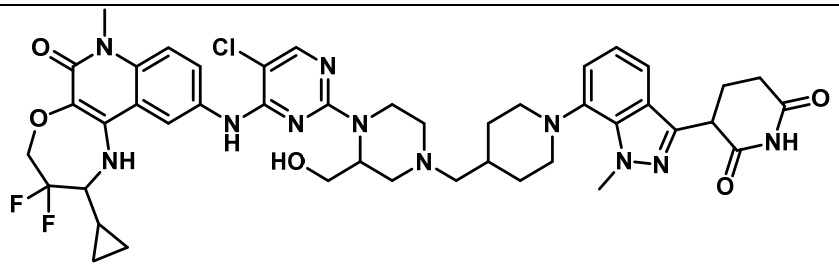
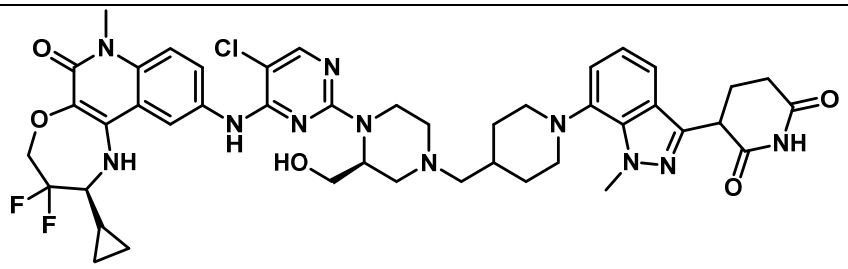
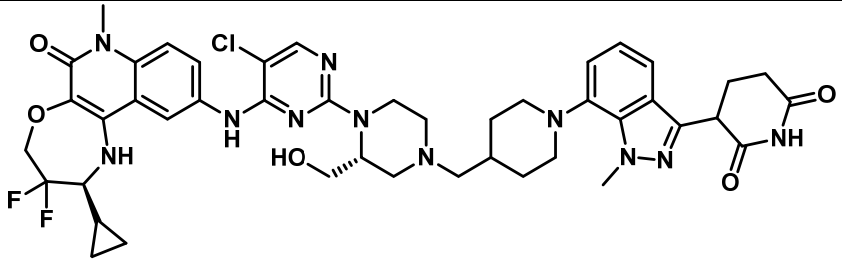
| | |
|---|---|
| **448a** |  |
| **449** |  |
| **449a** |  |
| **450** |  |
| **450a** |  |

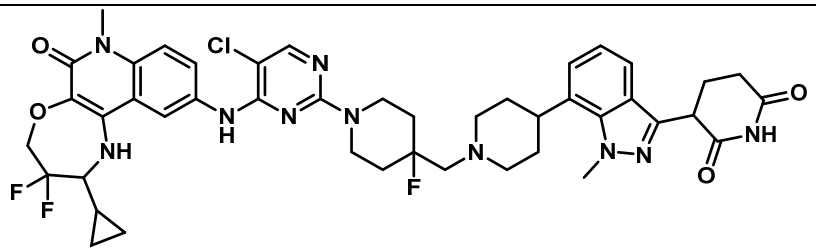
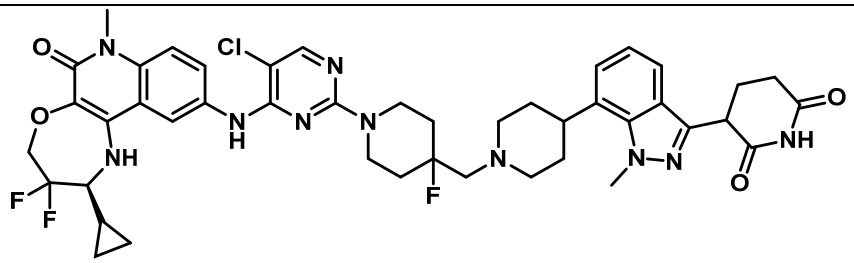
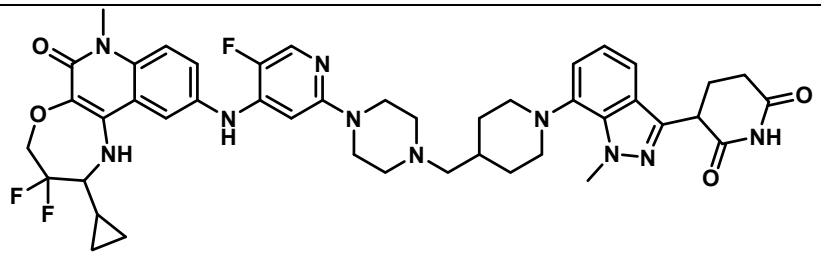
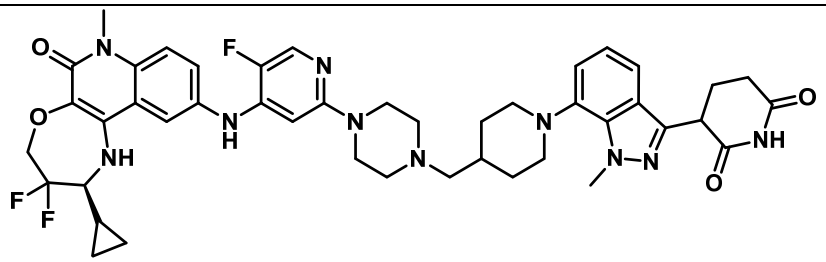
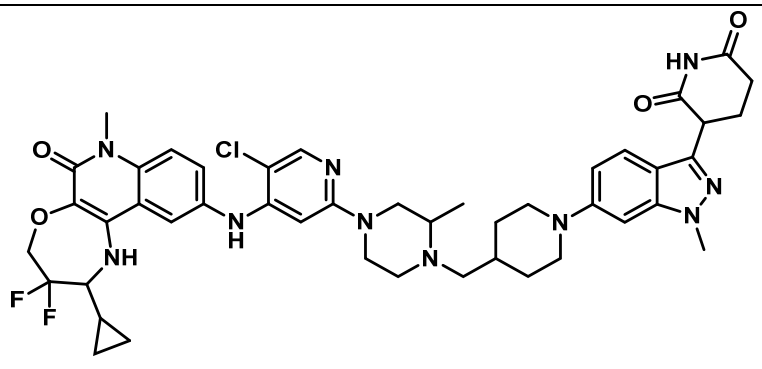
| | |
|---|---|
| **451** |  |
| **451a** |  |
| **451b** |  |
| **452** |  |

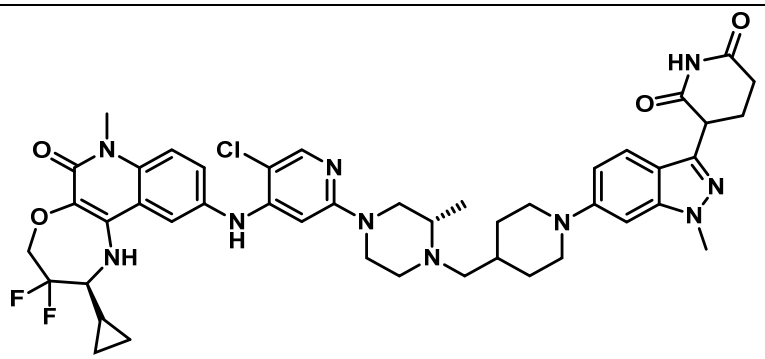
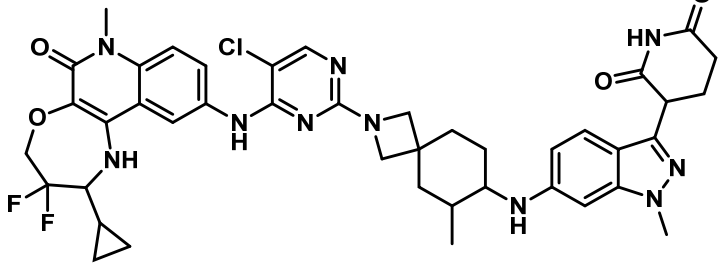
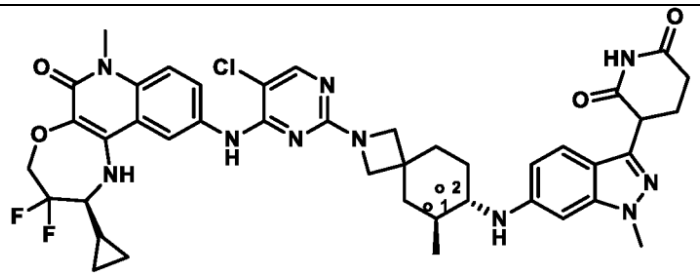
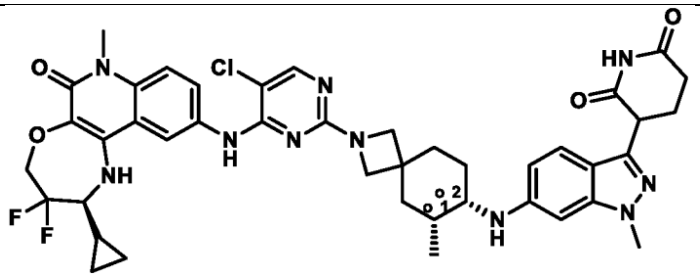
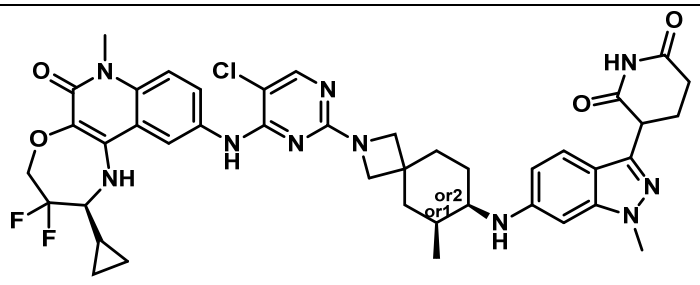
| | |
|---|---|
| **452a** |  |
| **453** |  |
| **453a** |  |
| **454** |  |
| **454a** |  |

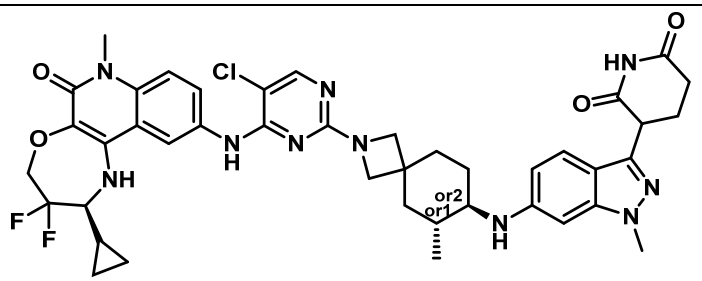
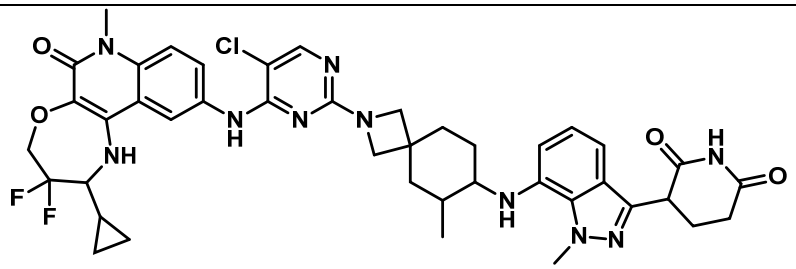
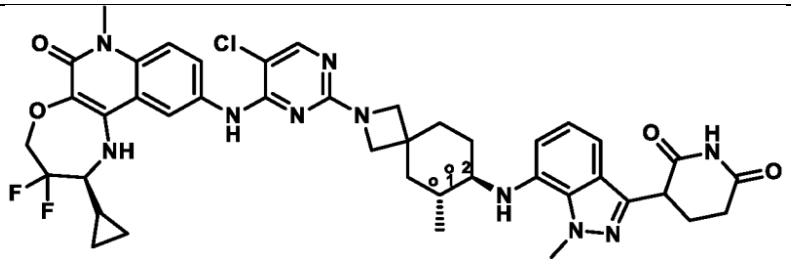
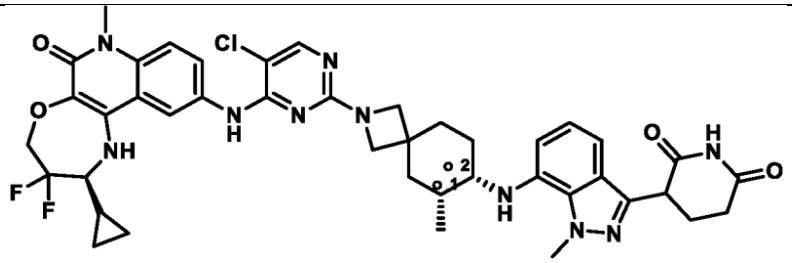
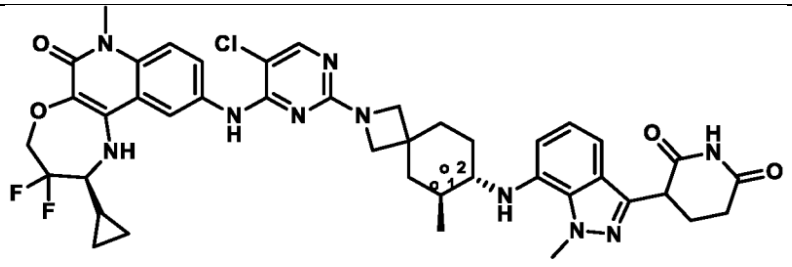
| | |
|---|---|
| **455** |  |
| **455a** |  |
| **456** |  |
| **456a** |  |
| **457** |  |

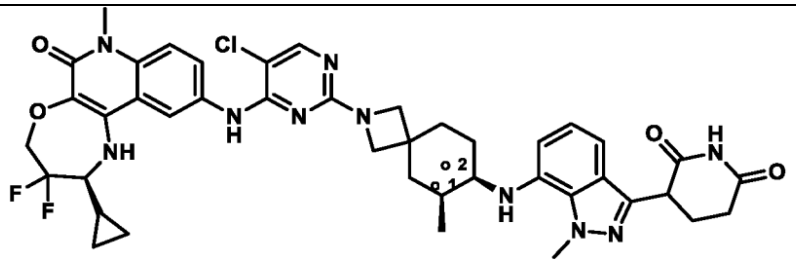
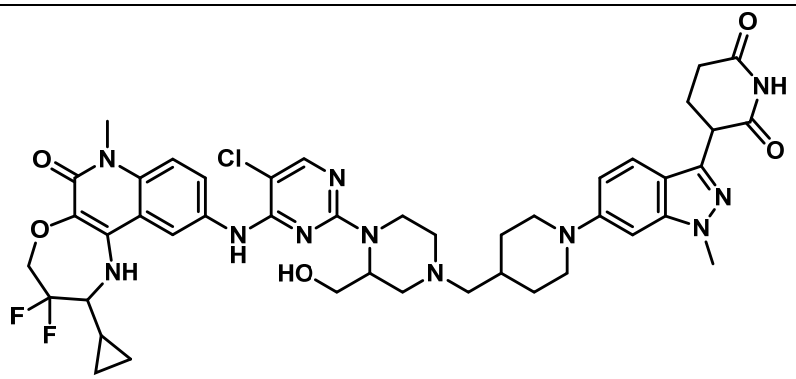
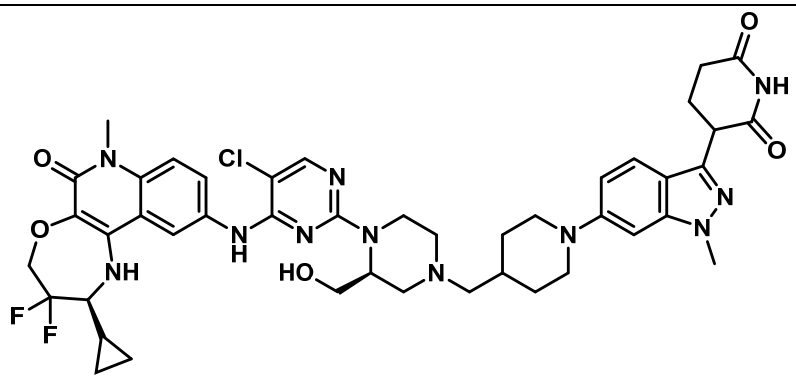
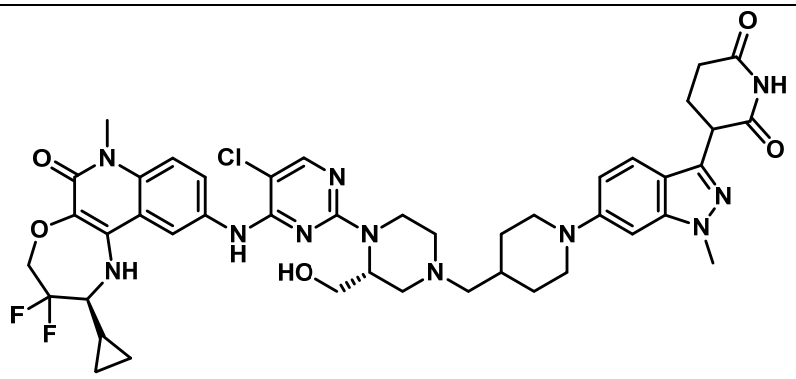
| | |
|---|---|
| **457a** |  |
| **458** |  |
| **458a** |  |
| **459** |  |

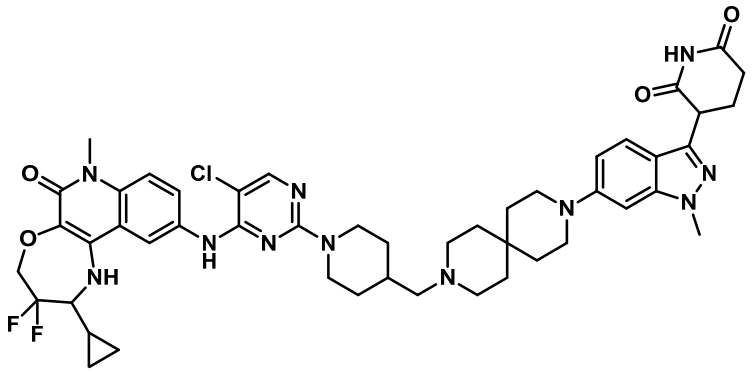
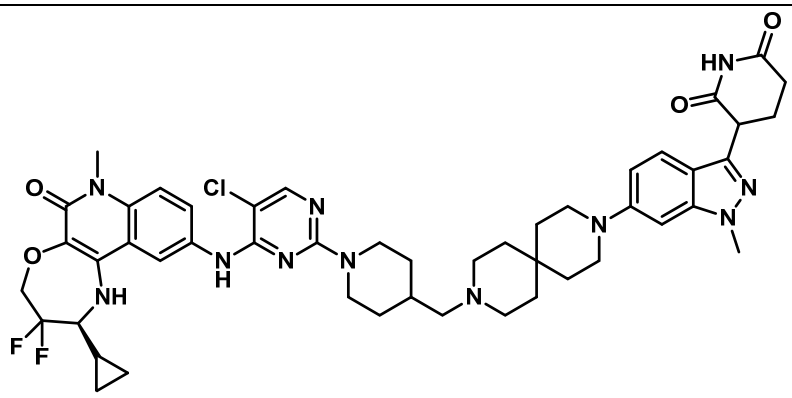
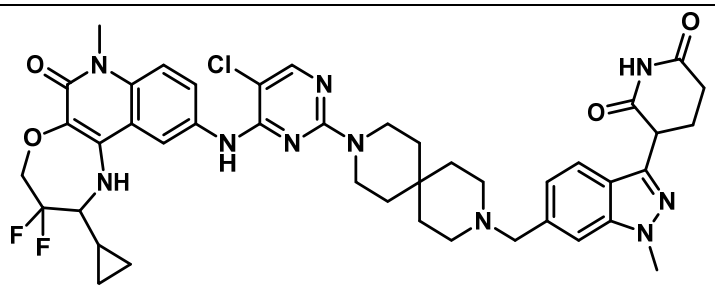
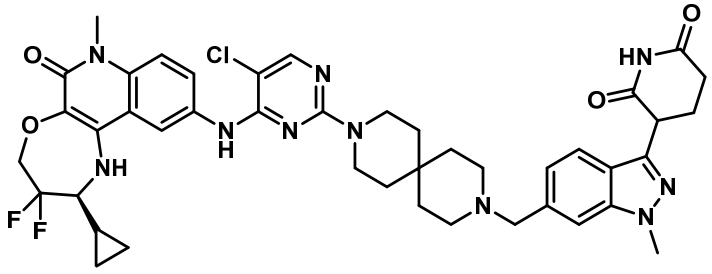
| | |
|---|---|
| **459a** |  |
| **459b** |  |
| **460** |  |
| **460a** |  |
| **460b** |  |

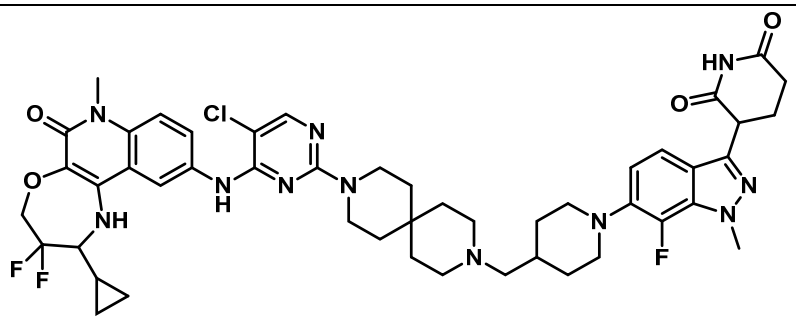
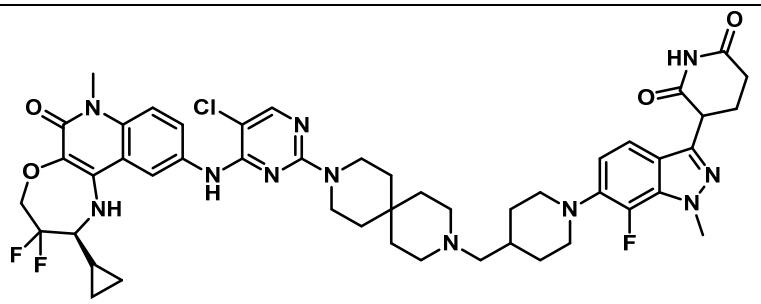
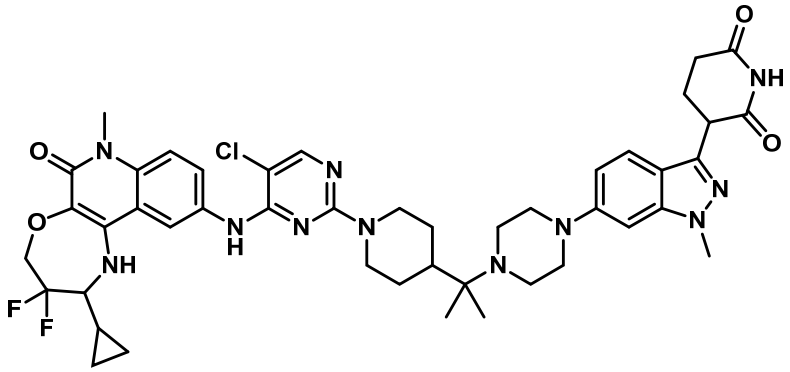
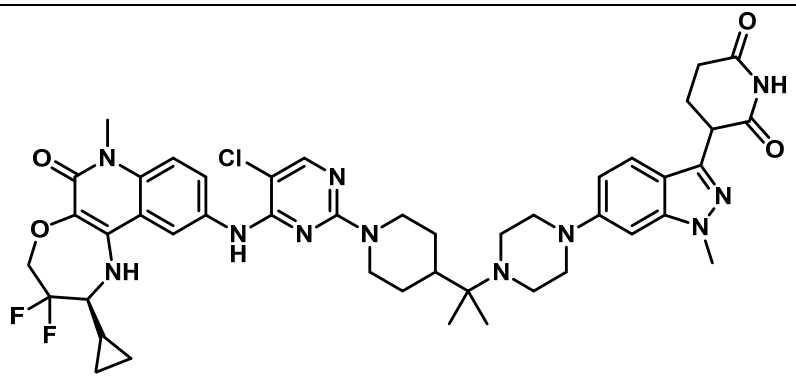
| | |
|---|---|
| **461** |  |
| **461a** |  |
| **462** |  |
| **462a** |  |
| **463** |  |

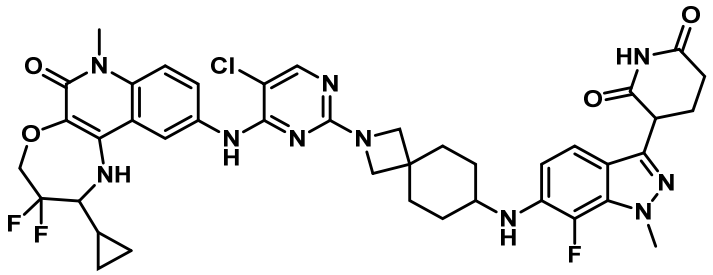
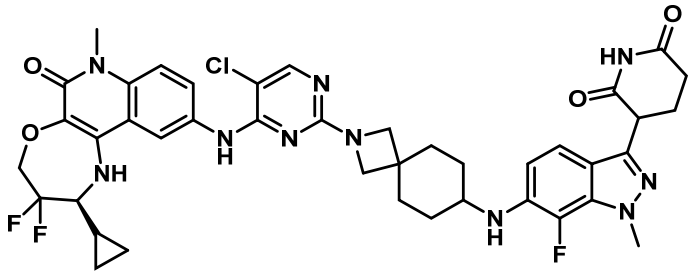
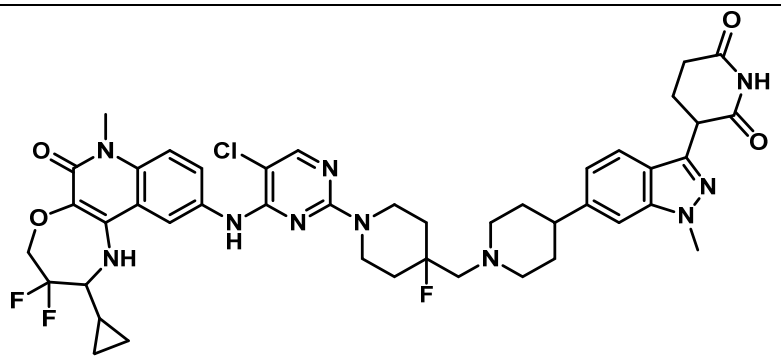
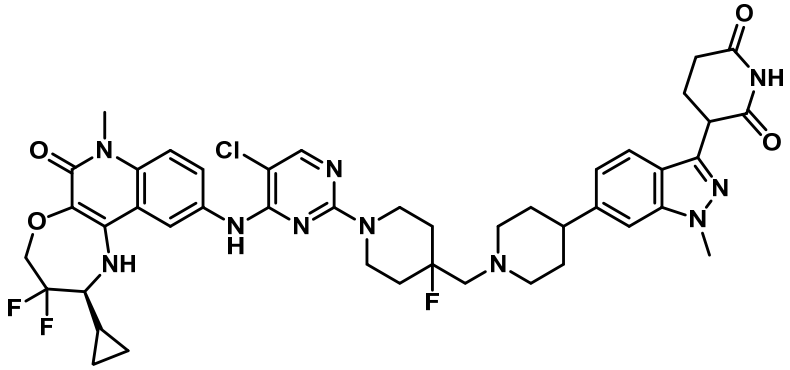
| | |
|---|---|
| **463a** |  |
| **464** |  |
| **464a** |  |
| **464b** |  |
| **464c** |  |

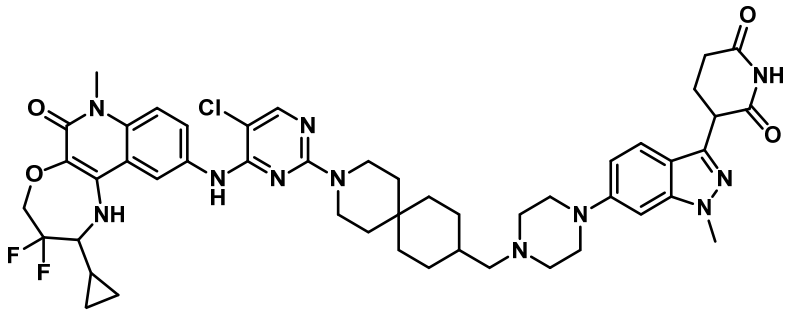
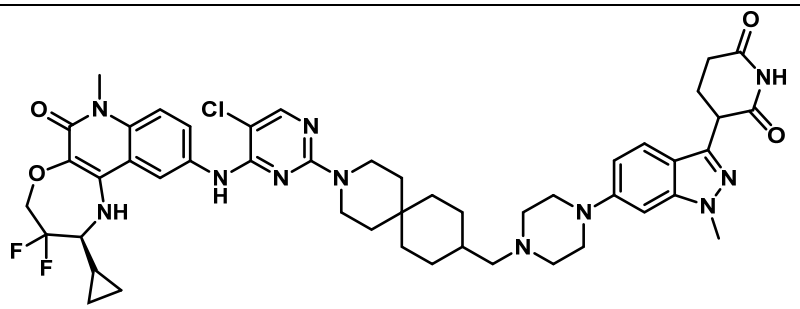
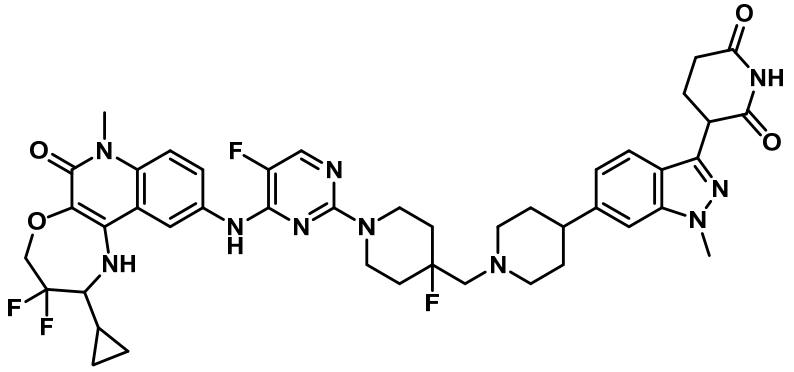
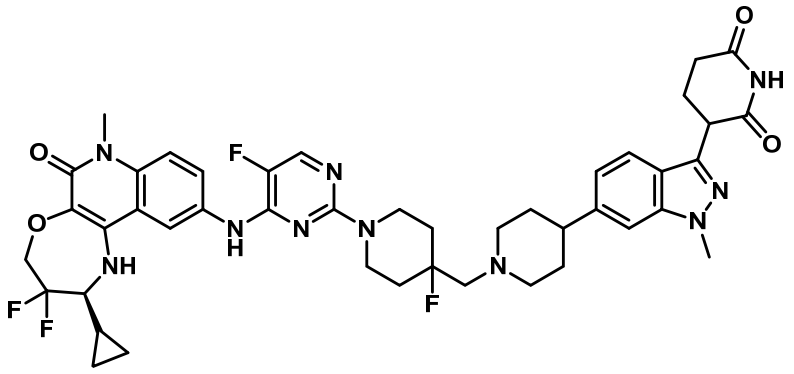
| | |
|---|---|
| **464d** |  |
| **465** |  |
| **465a** |  |
| **465b** |  |
| **465c** |  |

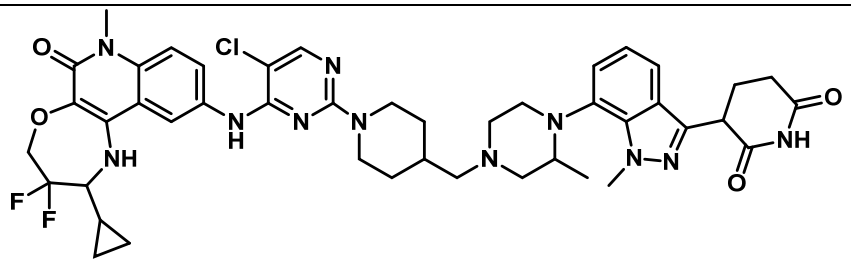
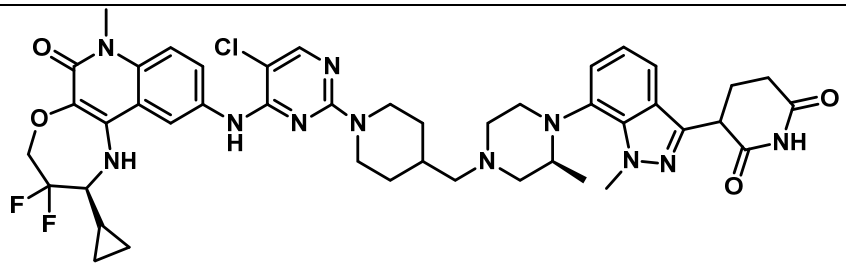
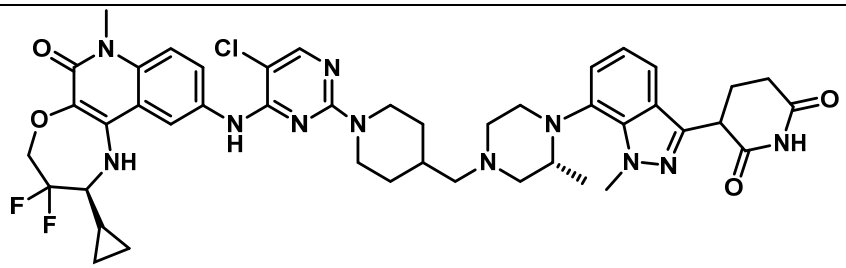
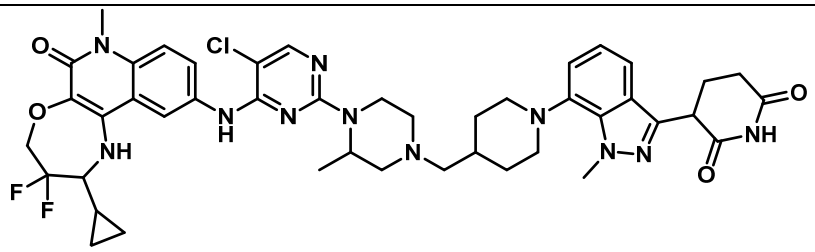
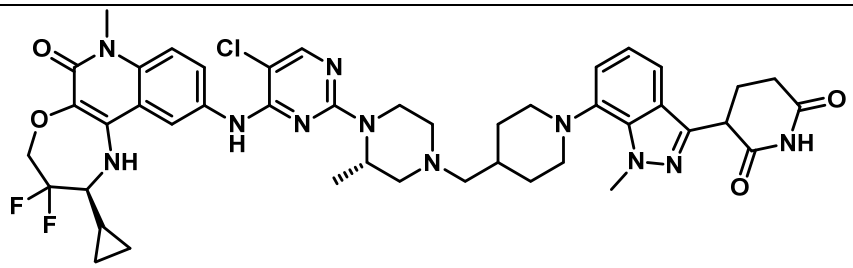
| | |
|---|---|
| **465d** |  |
| **466** |  |
| **466a** |  |
| **466b** |  |

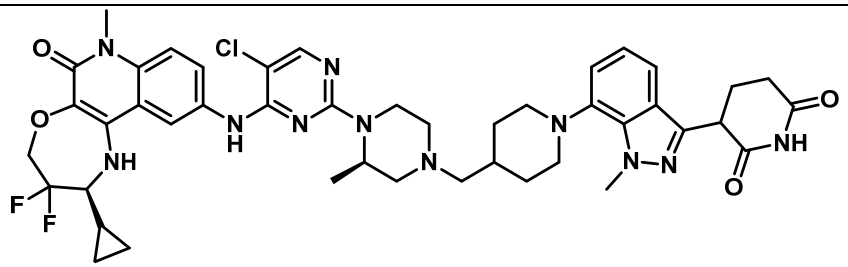
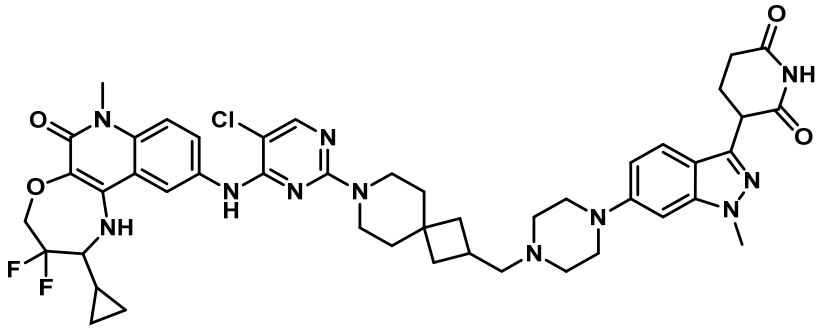
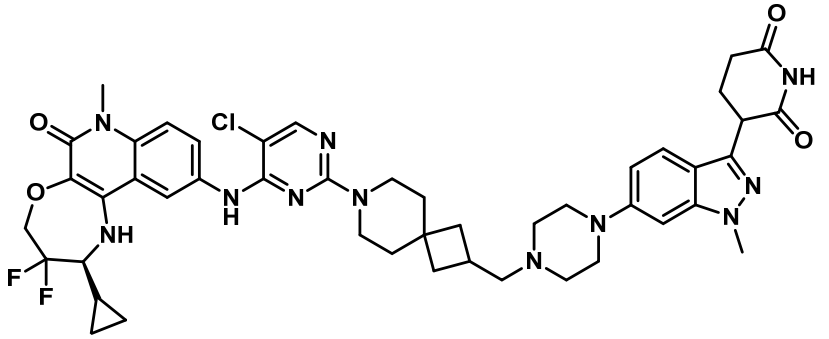
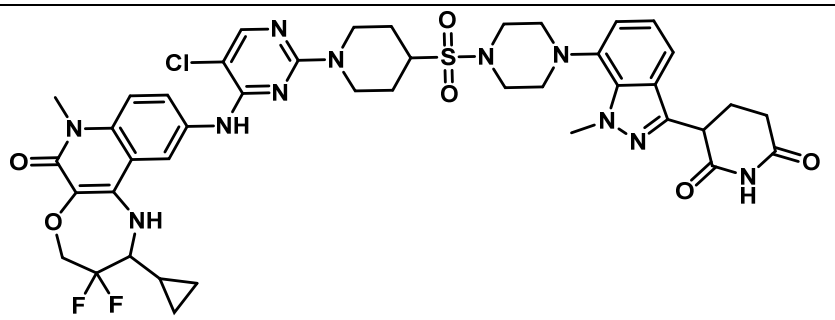
| | |
|---|---|
| **467** |  |
| **467a** |  |
| **468** |  |
| **468a** |  |

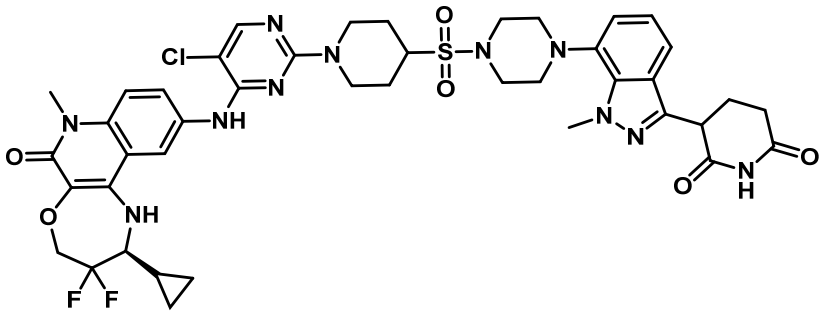
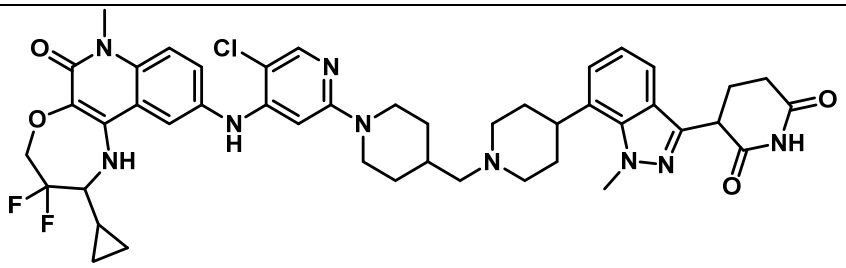
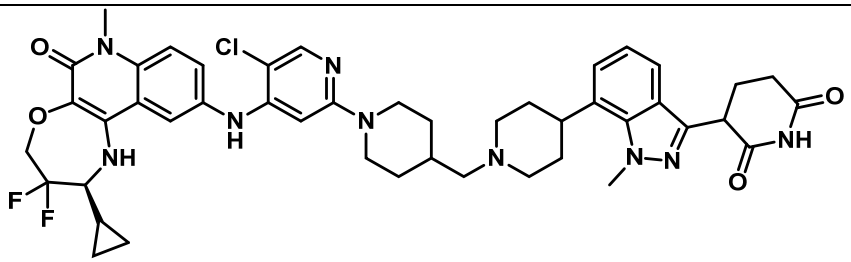
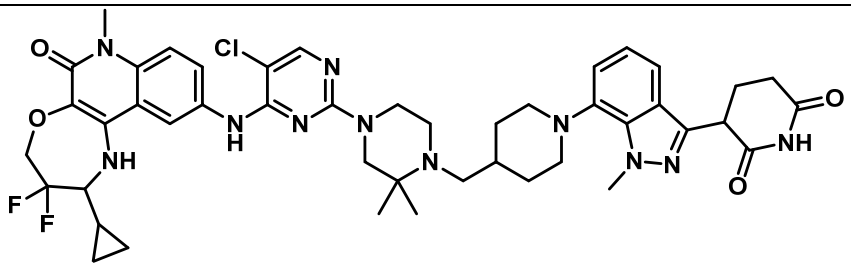
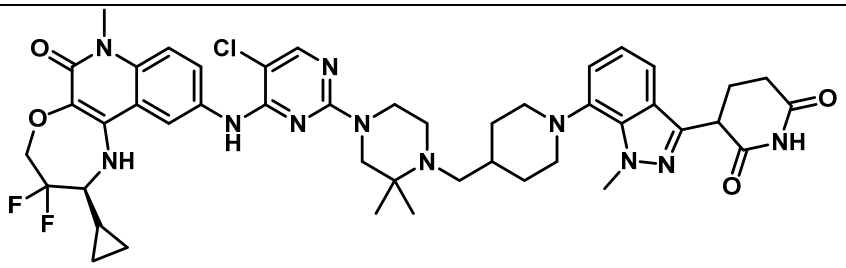
| | |
|---|---|
| **469** |  |
| **469a** |  |
| **470** |  |
| **470a** |  |

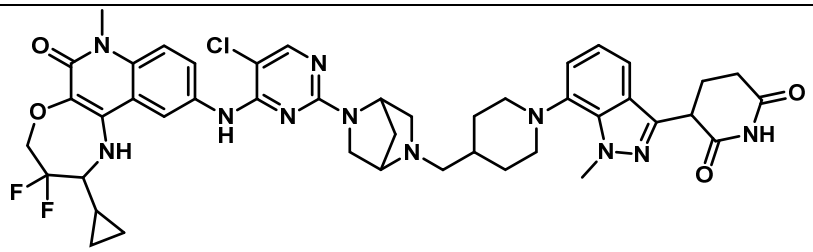
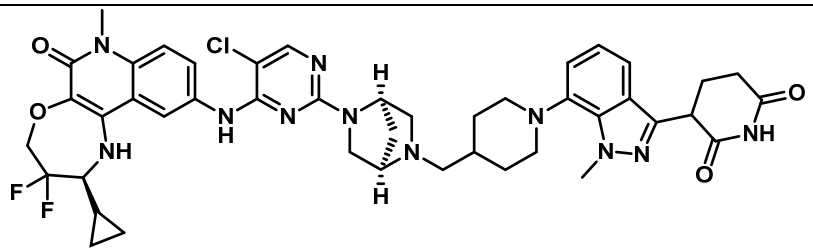
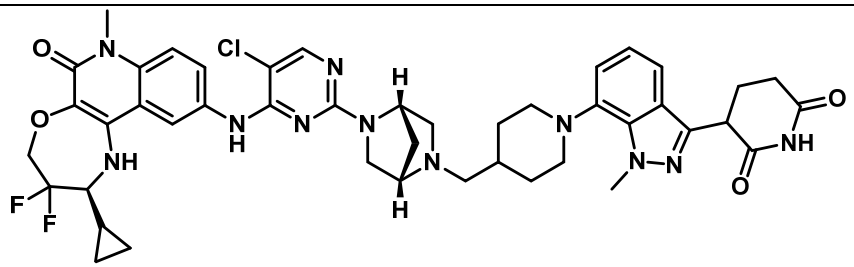
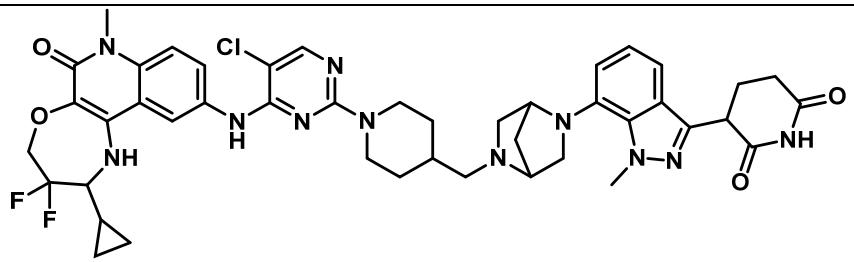
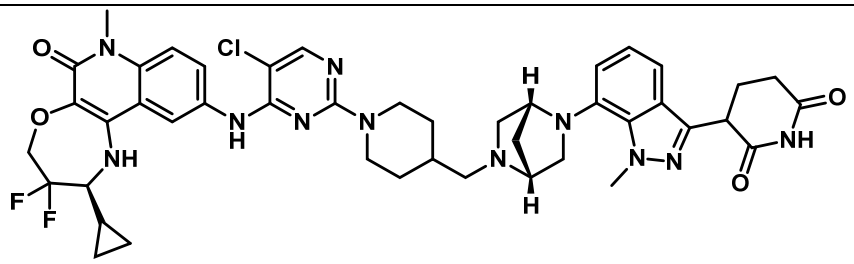
| | |
|---|---|
| **471** |  |
| **471a** |  |
| **472** |  |
| **472a** |  |

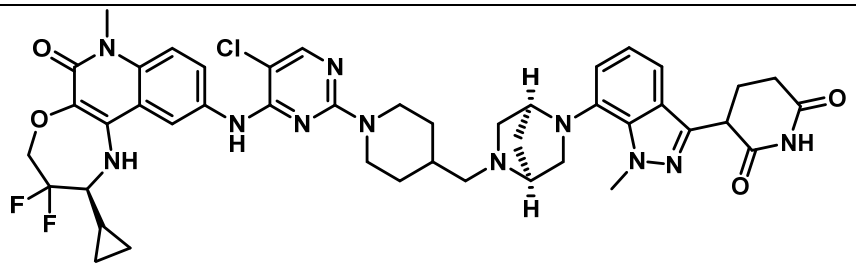
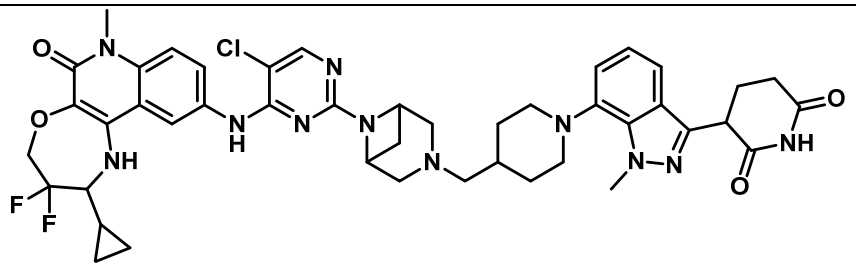
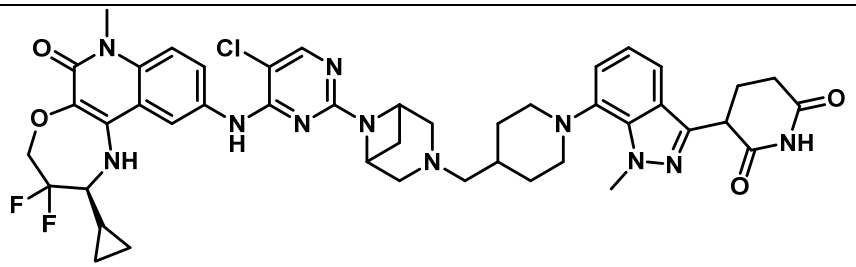
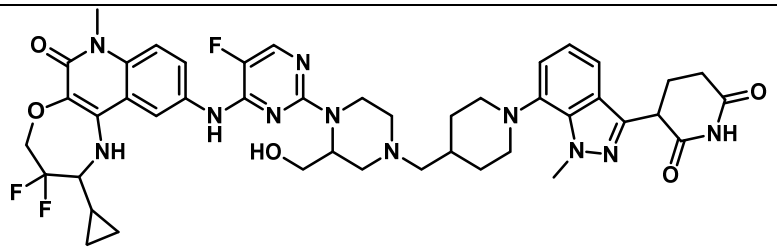
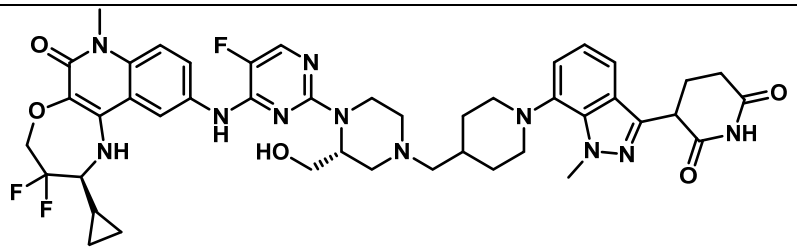
| | |
|---|---|
| **473** |  |
| **473a** |  |
| **474** |  |
| **474a** |  |

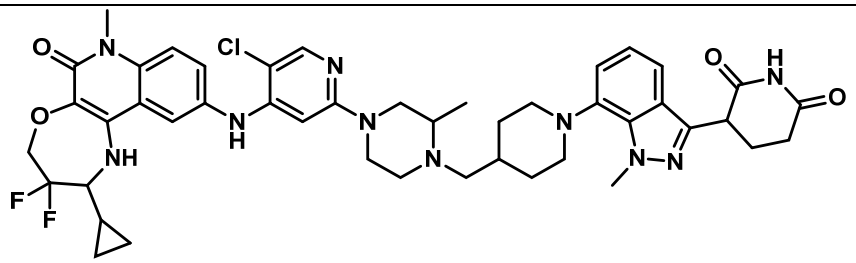
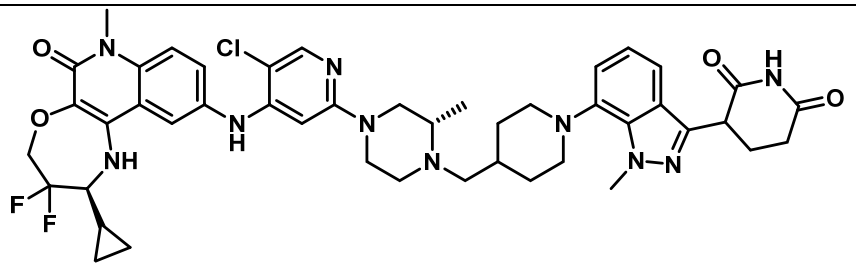
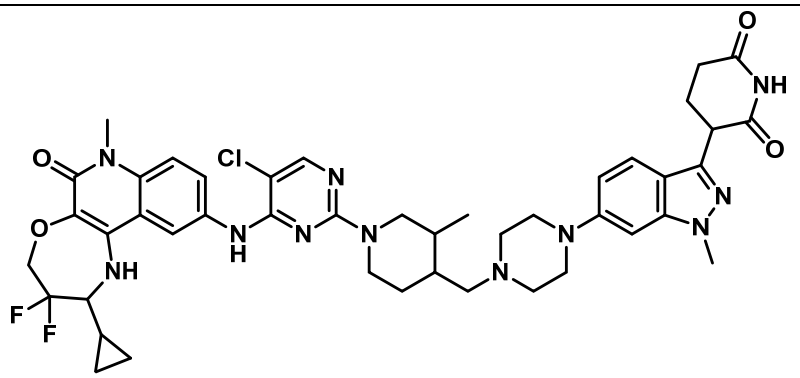
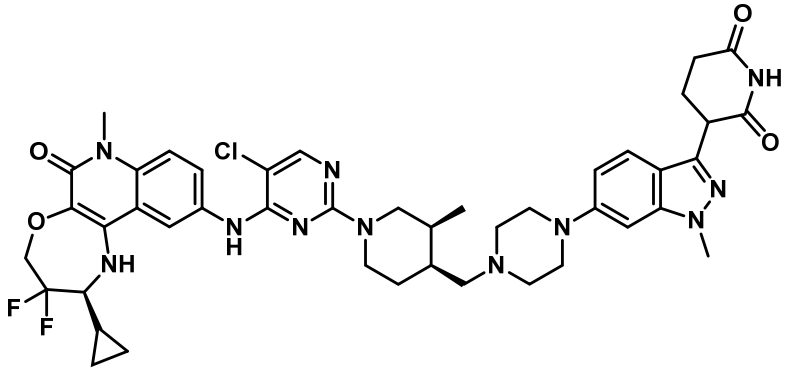
| | |
|---|---|
| **475** |  |
| **475a** |  |
| **475b** |  |
| **476** |  |
| **476a** |  |

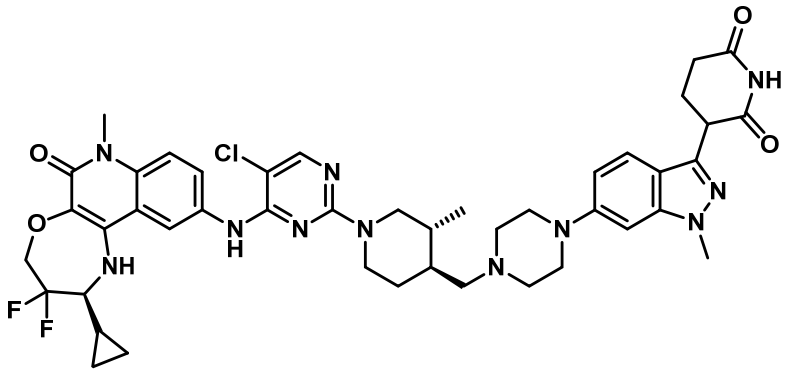
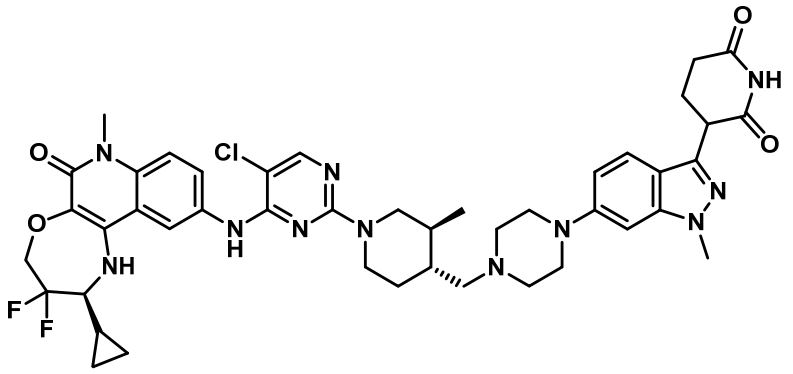
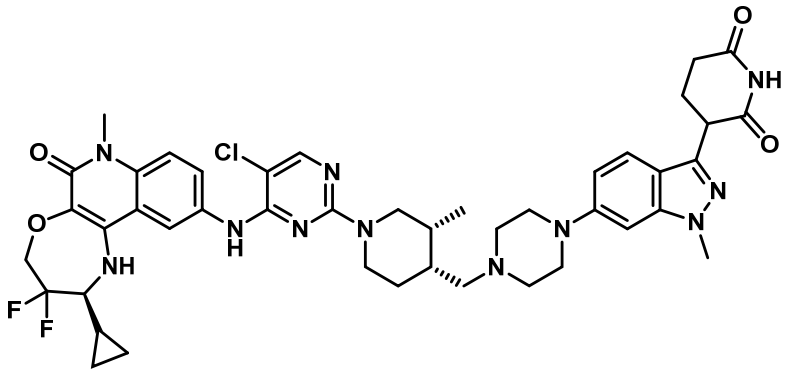
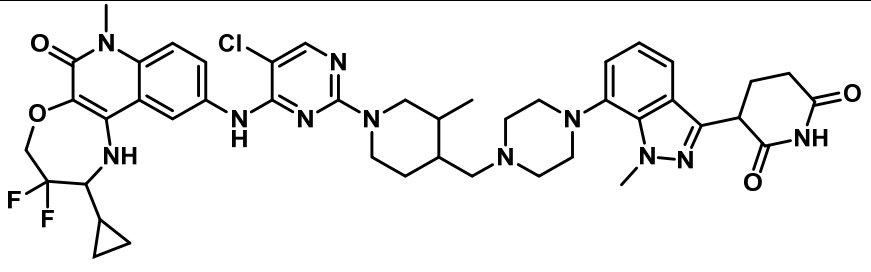
| | |
|---|---|
| **476b** |  |
| **477** |  |
| **477a** |  |
| **478** |  |

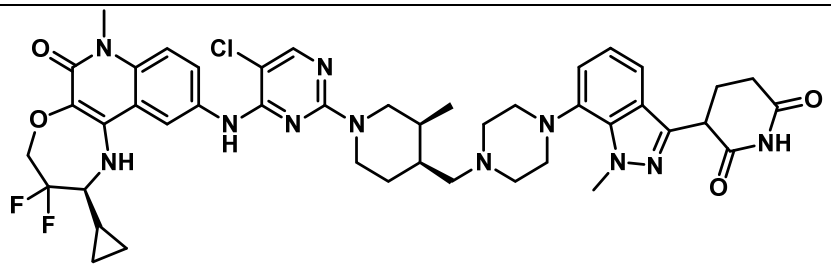
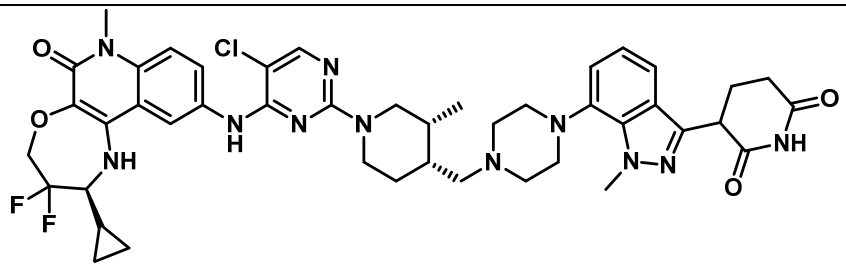
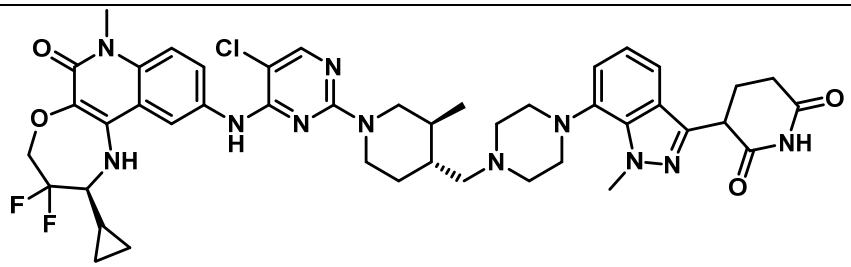
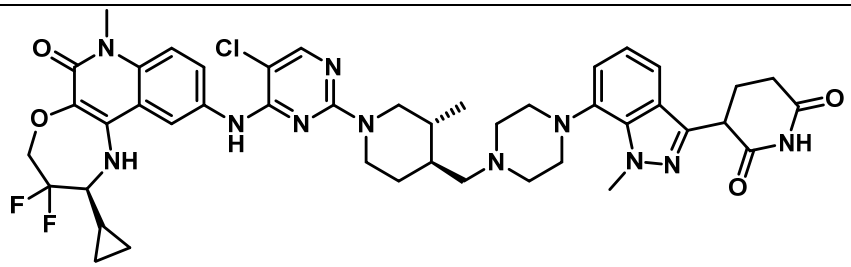
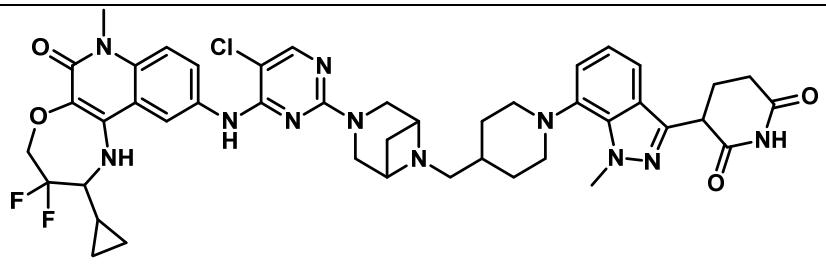
| | |
|---|---|
| **478a** |  |
| **479** |  |
| **479a** |  |
| **480** |  |
| **480a** |  |

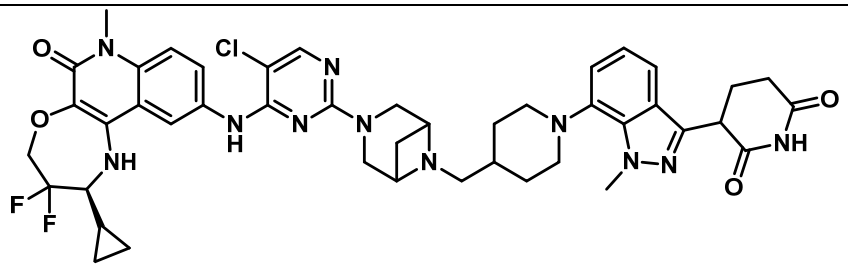
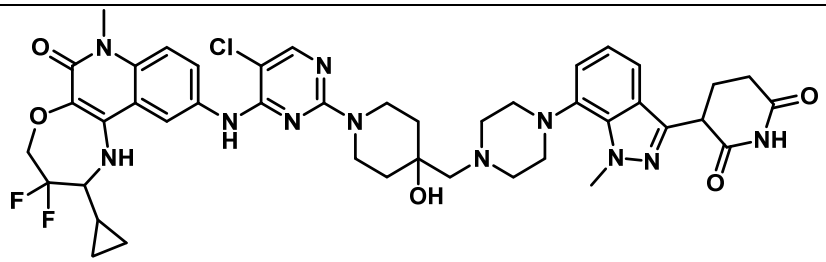
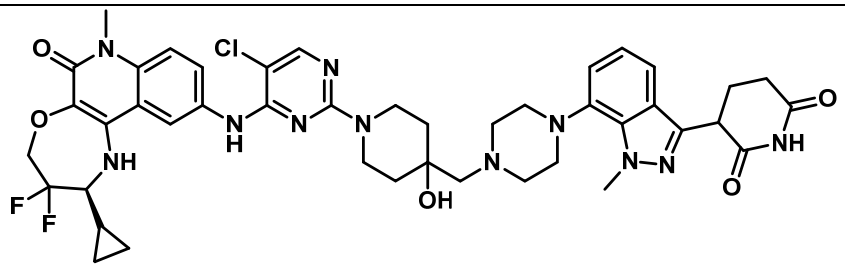
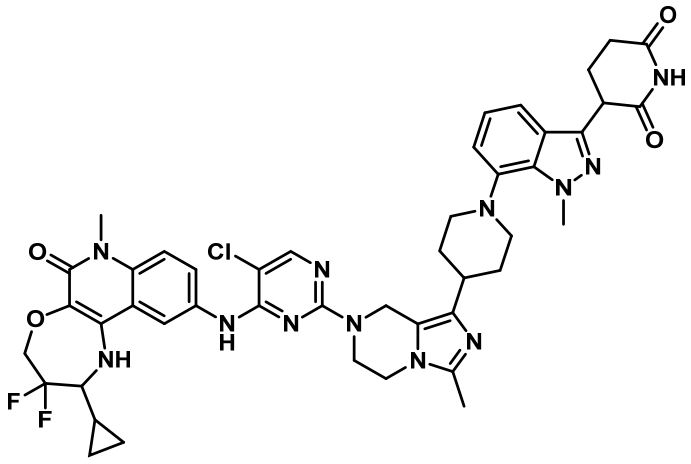
| | |
|---|---|
| **481** |  |
| **481a** |  |
| **481b** |  |
| **482** |  |
| **482a** |  |

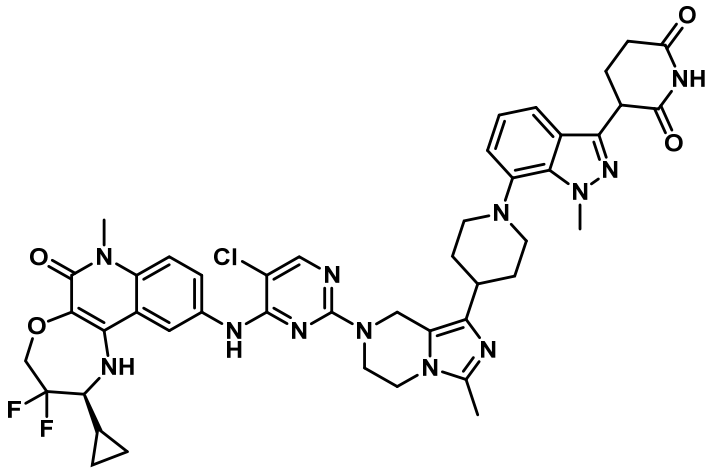
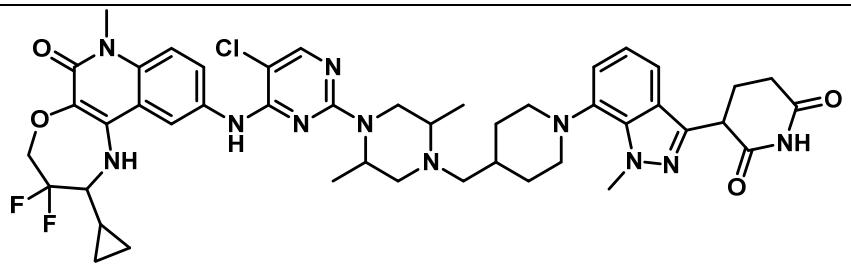
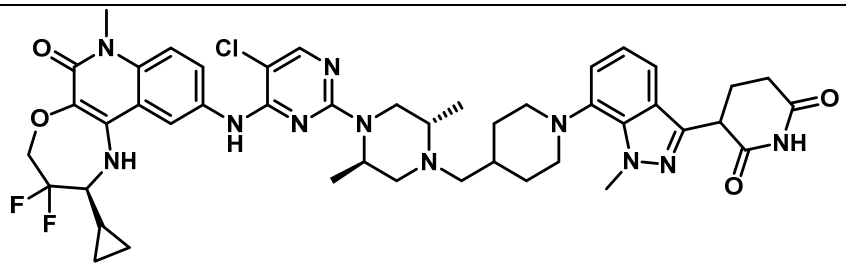
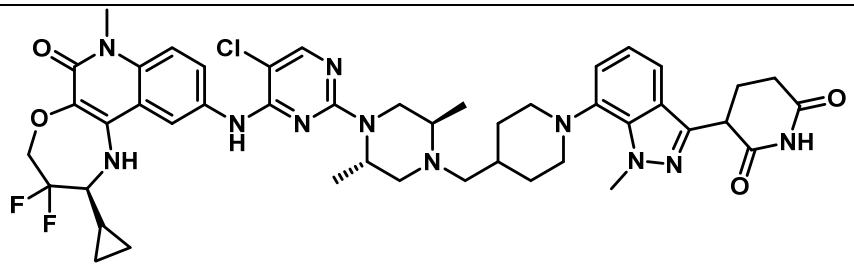
| | |
|---|---|
| **482b** |  |
| **483** |  |
| **483a** |  |
| **484** |  |
| **484a** |  |

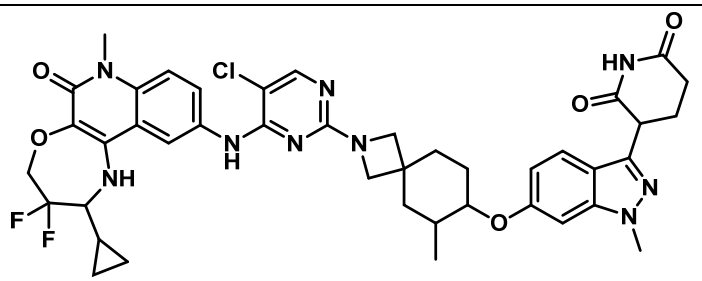
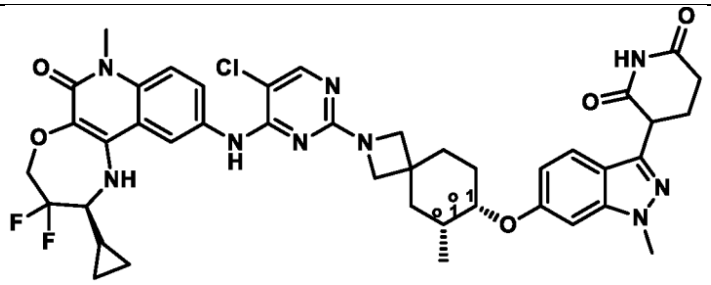
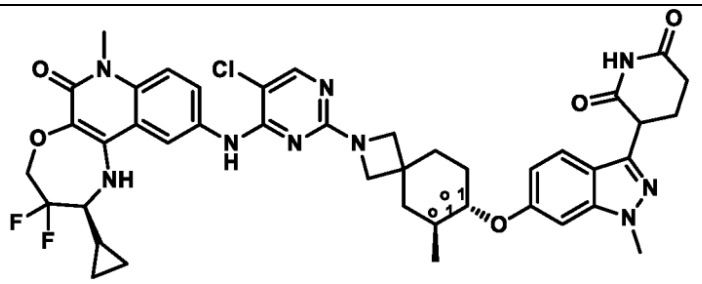
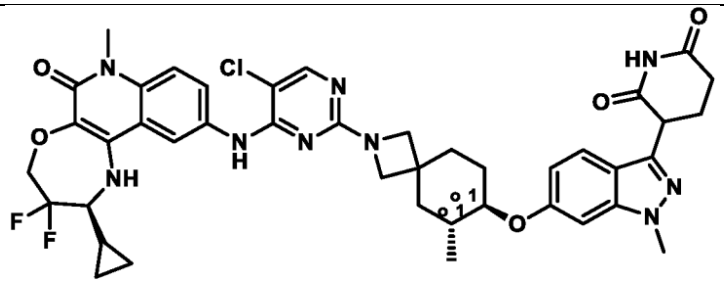
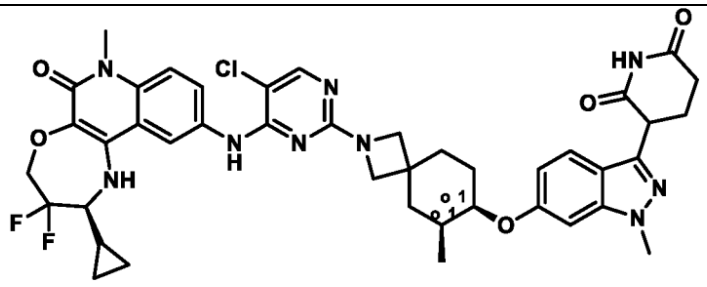
| | |
|---|---|
| **485** |  |
| **485a** |  |
| **486** |  |
| **486a** |  |

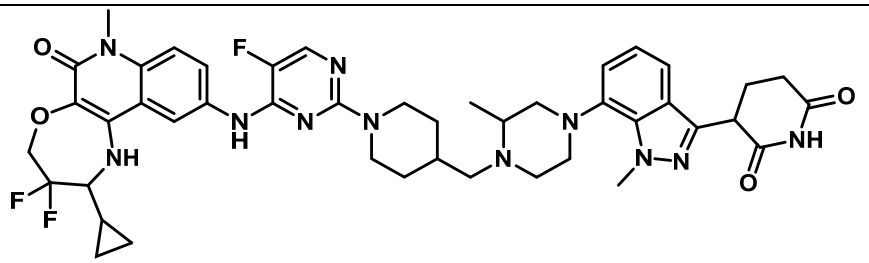
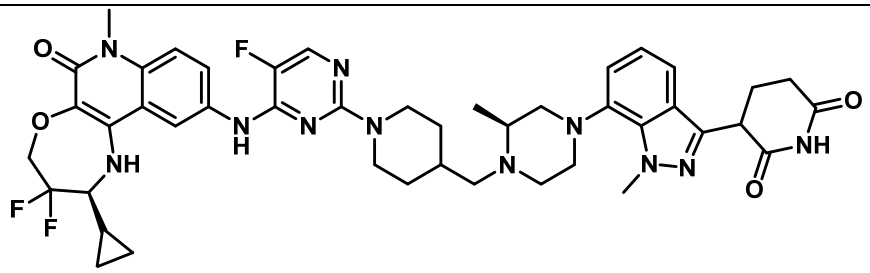
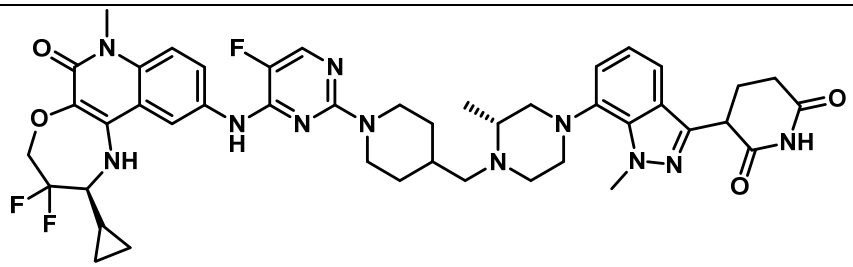
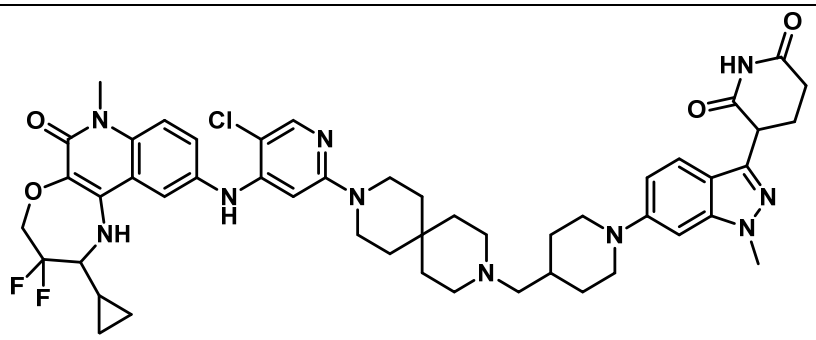
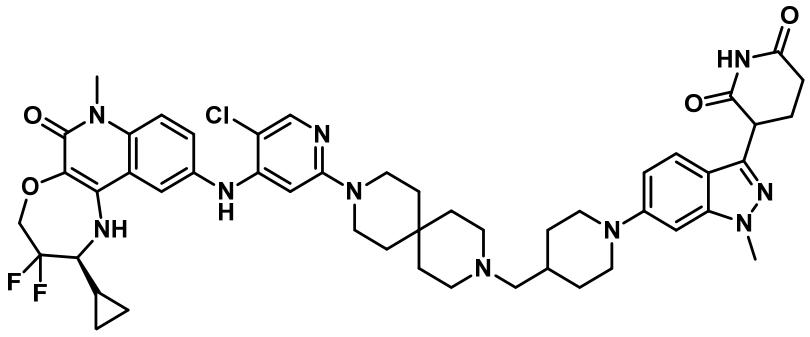
| | |
|---|---|
| **486b** |  |
| **486c** |  |
| **486d** |  |
| **487** |  |

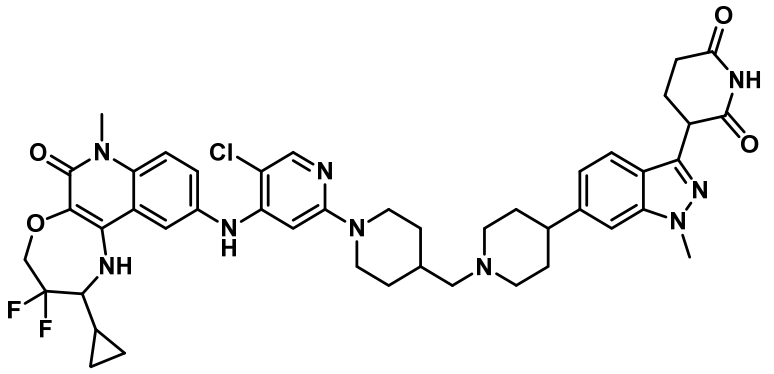
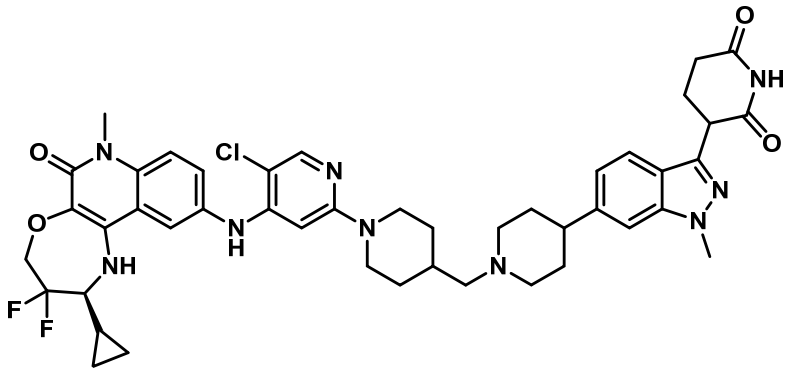
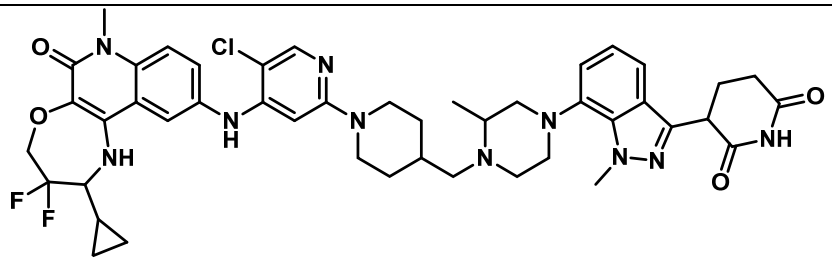
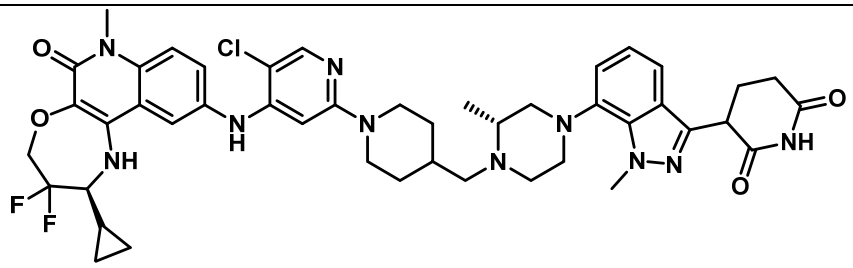
| | |
|---|---|
| **487a** |  |
| **487b** |  |
| **487c** |  |
| **487d** |  |
| **488** |  |

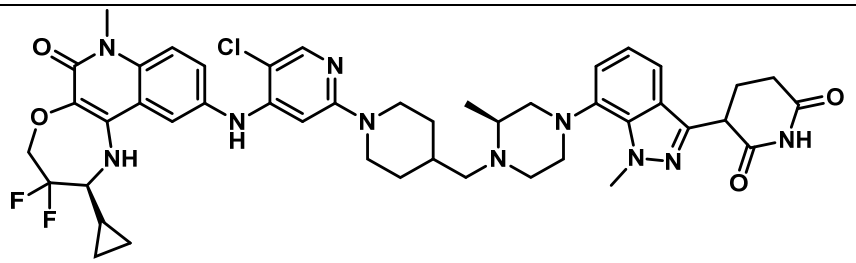
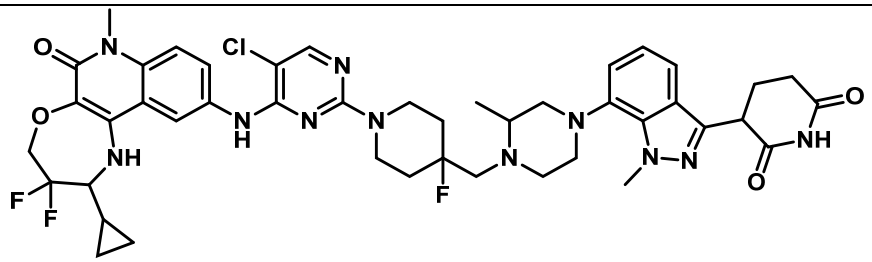
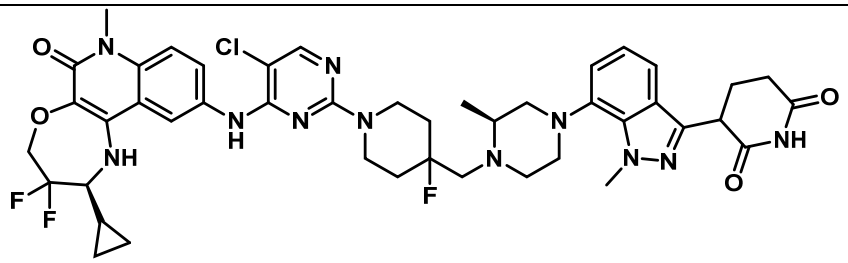
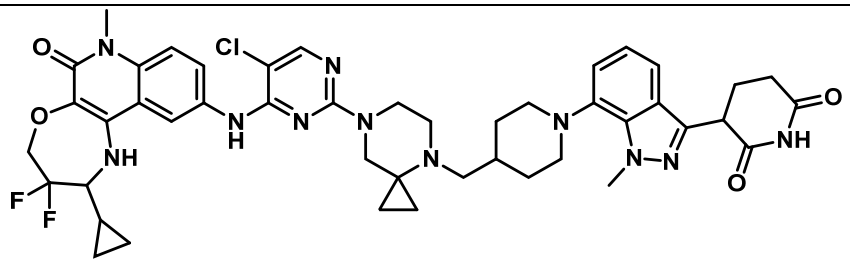
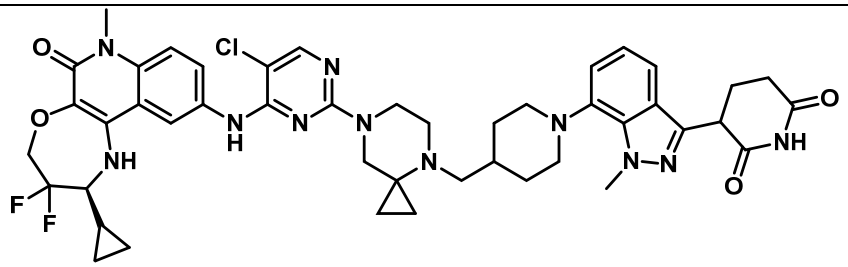
| | |
|---|---|
| **488a** |  |
| **489** |  |
| **489a** |  |
| **490** |  |

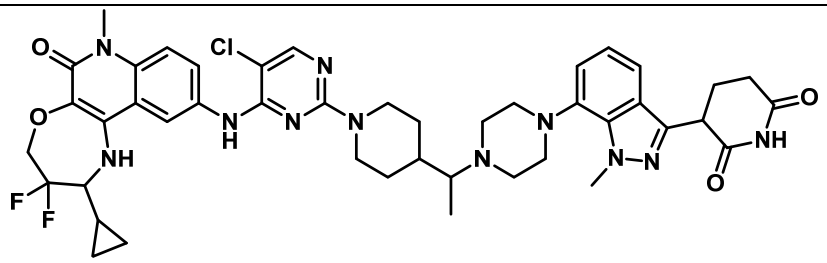
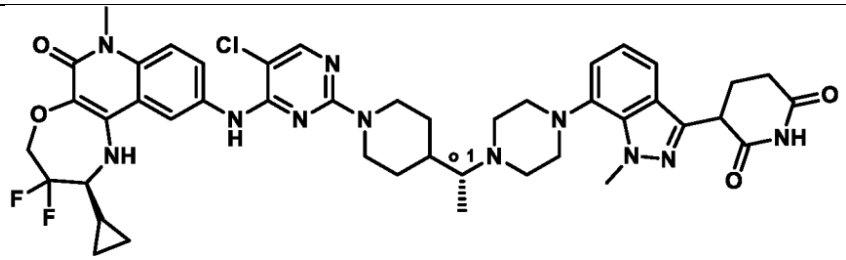
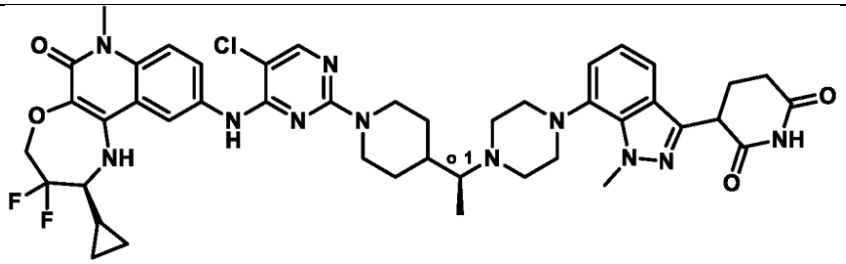
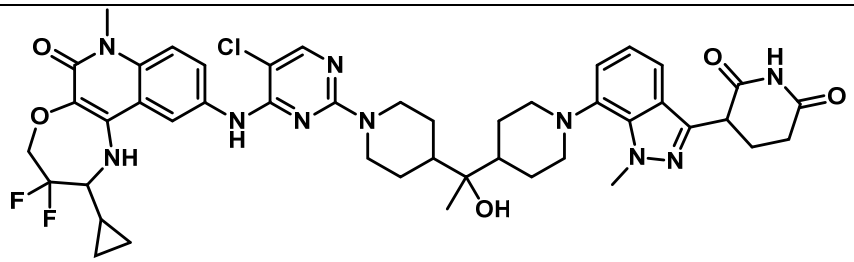
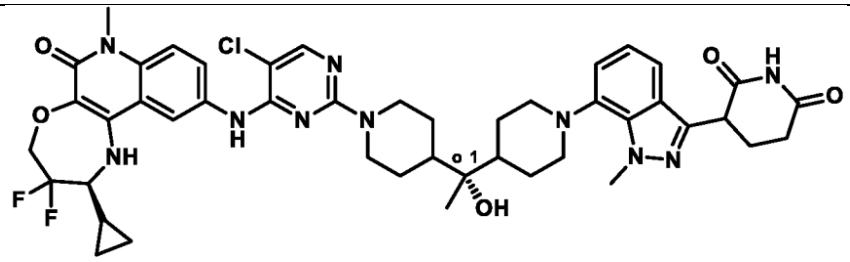
| | |
|---|---|
| **490a** |  |
| **491** |  |
| **491a** |  |
| **491b** |  |

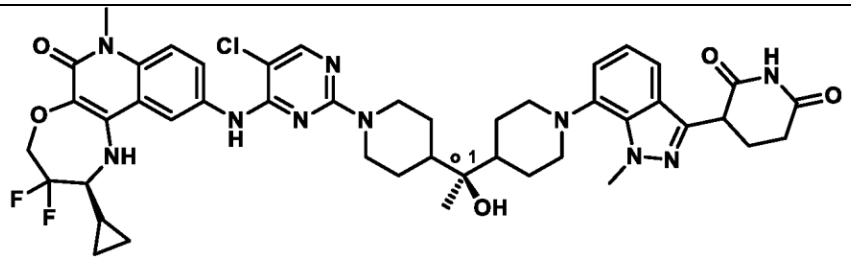
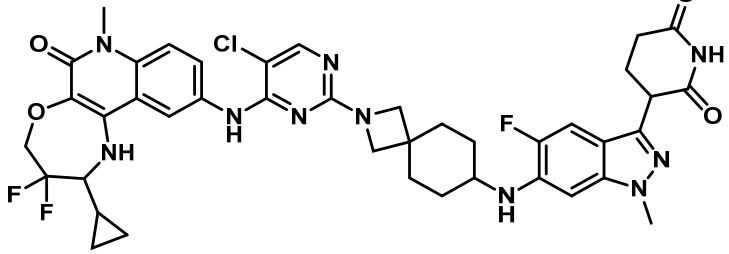
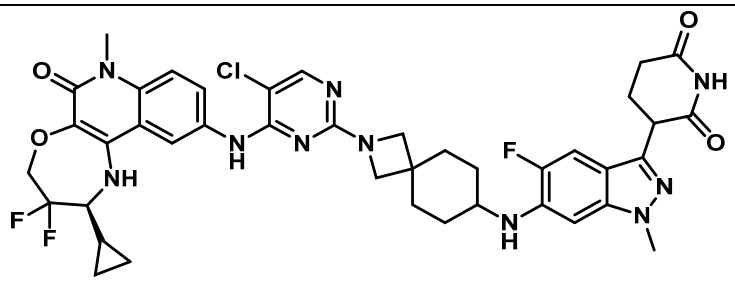
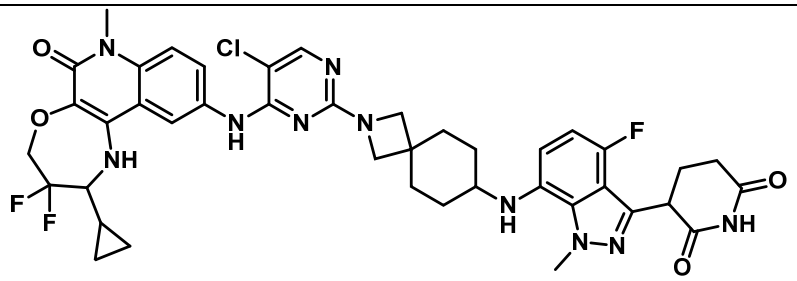
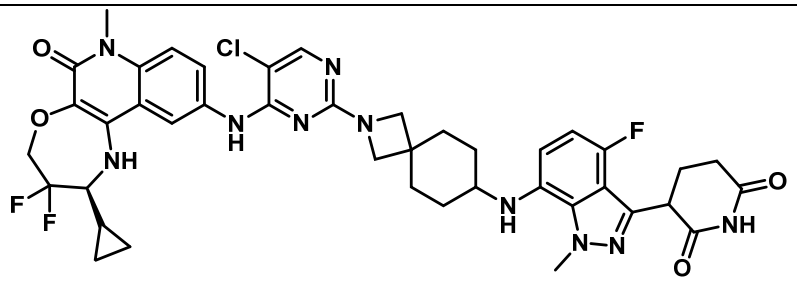
| | |
|---|---|
| **492** |  |
| **492a** |  |
| **492b** |  |
| **492c** |  |
| **492d** |  |

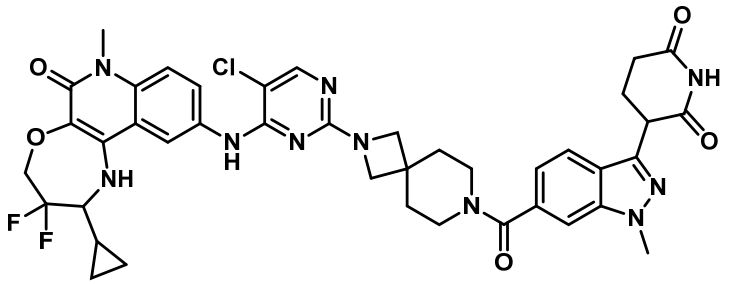
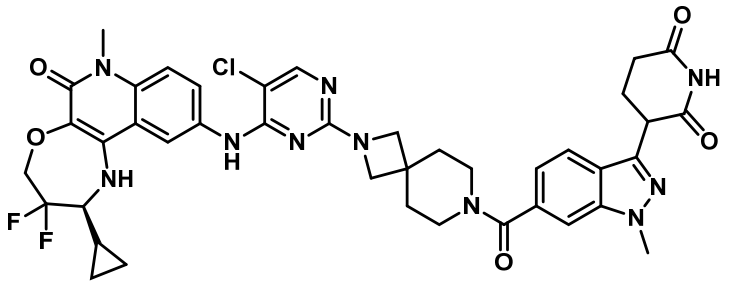
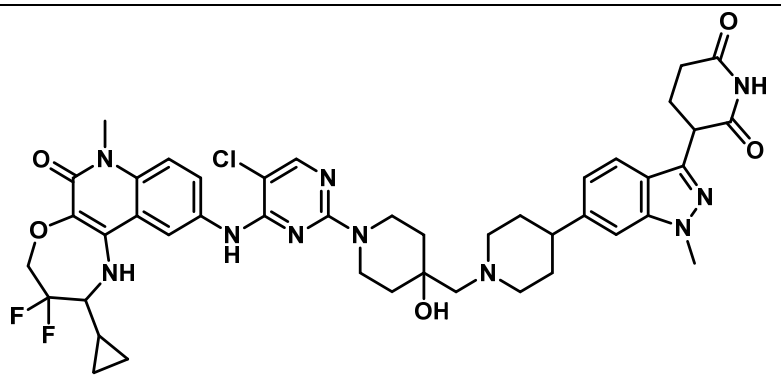
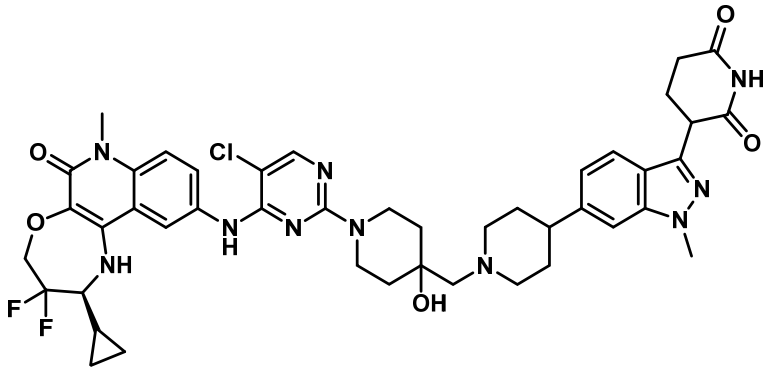
| | |
|---|---|
| **493** |  |
| **493a** |  |
| **493b** |  |
| **494** |  |
| **494a** |  |

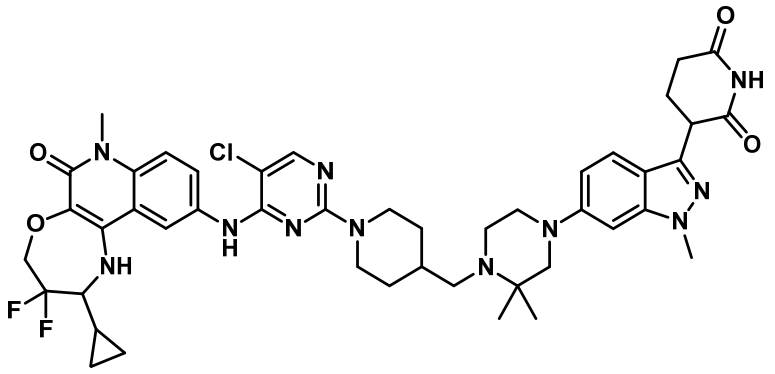
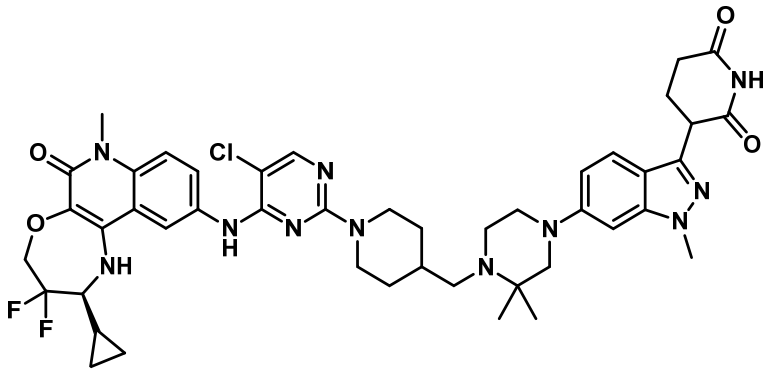
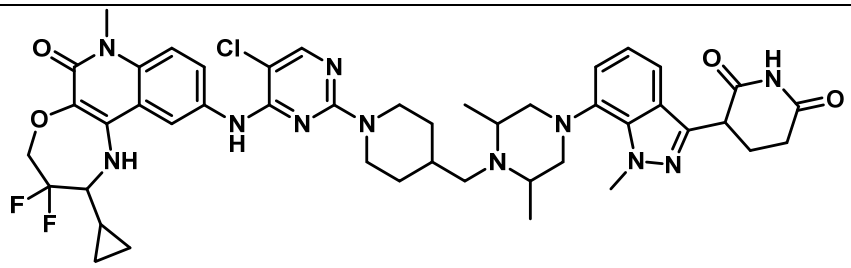
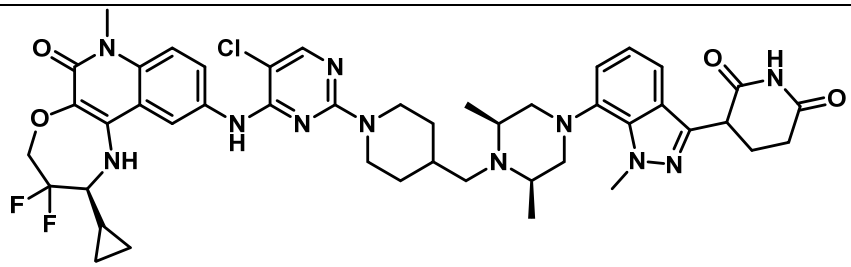
| | |
|---|---|
| **495** |  |
| **495a** |  |
| **496** |  |
| **496a** |  |

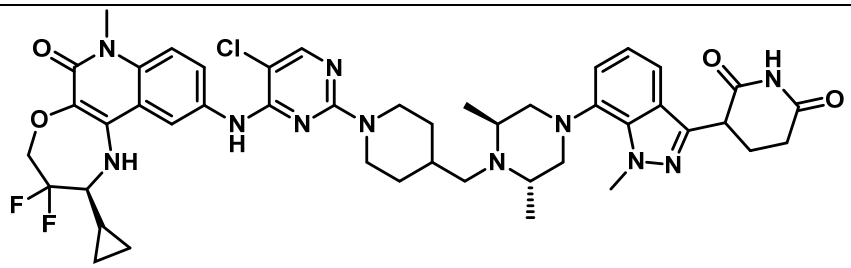
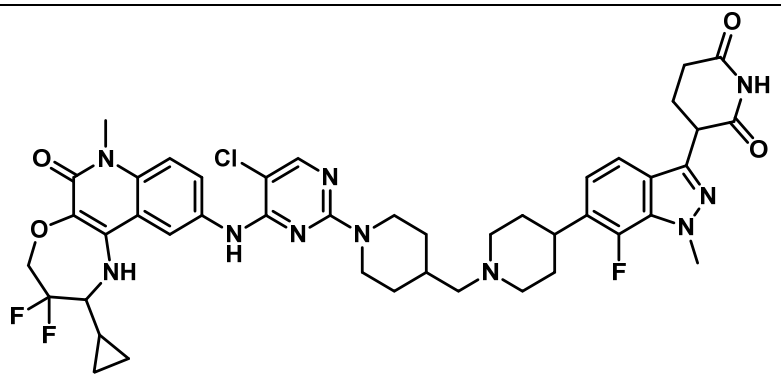
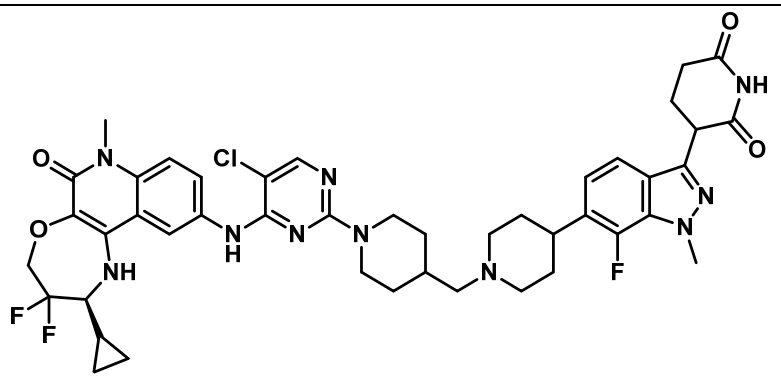
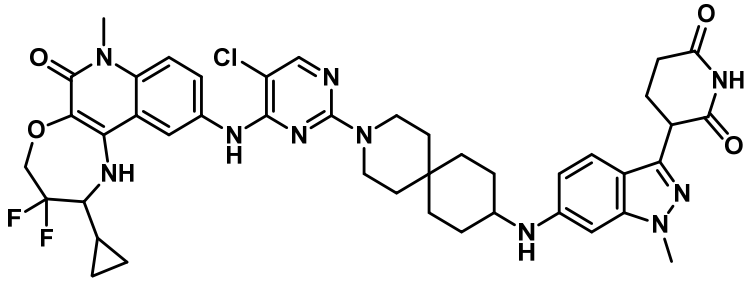
| | |
|---|---|
| **496b** |  |
| **497** |  |
| **497a** |  |
| **498** |  |
| **498a** |  |

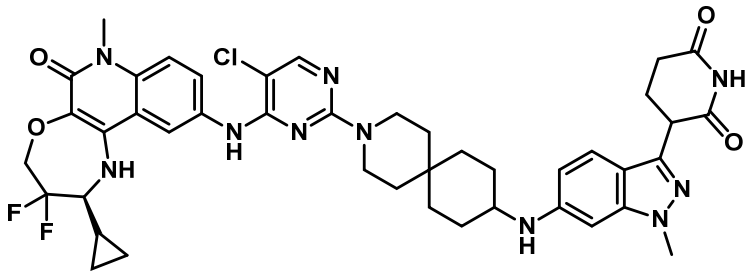
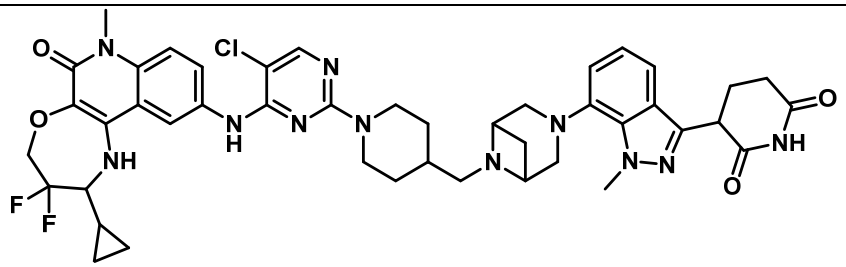
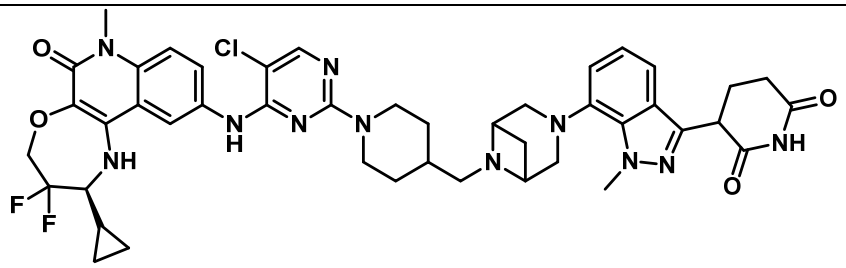
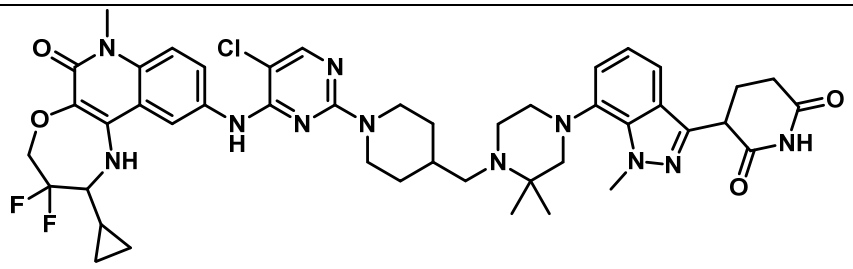
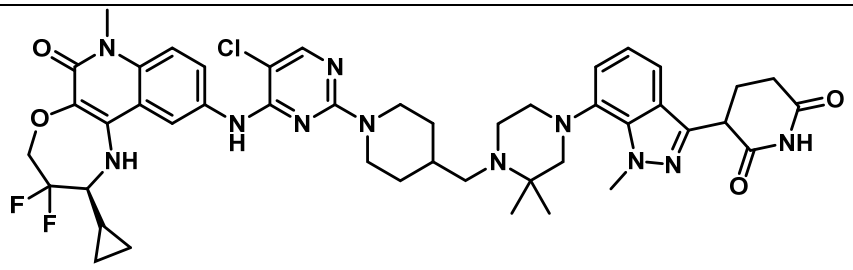
| | |
|---|---|
| **499** |  |
| **499a** |  |
| **499b** |  |
| **500** |  |
| **500a** |  |

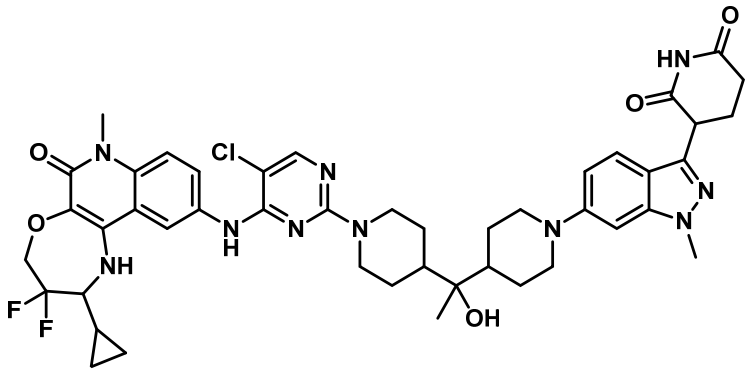
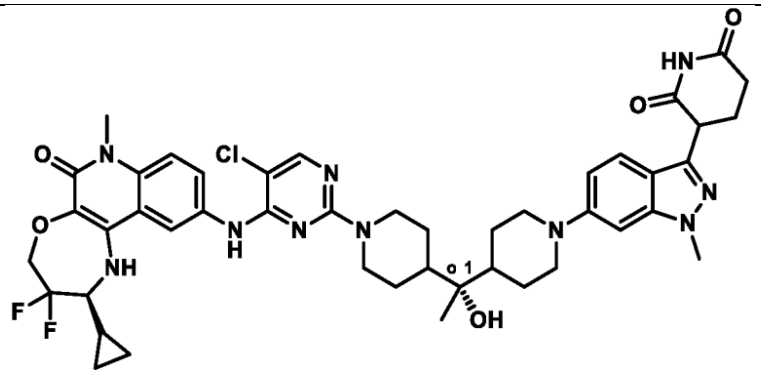
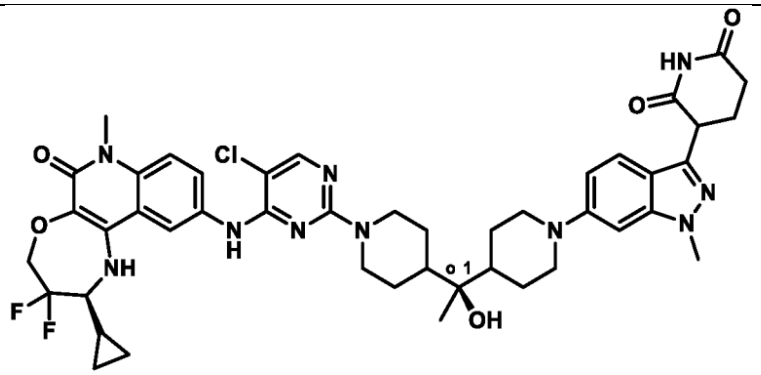
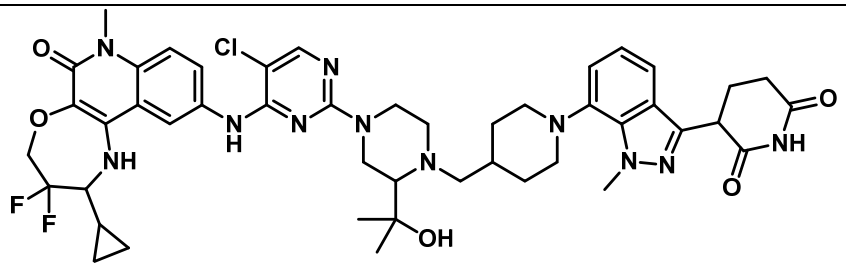
| | |
|---|---|
| **500b** |  |
| **501** |  |
| **501a** |  |
| **502** |  |
| **502a** |  |

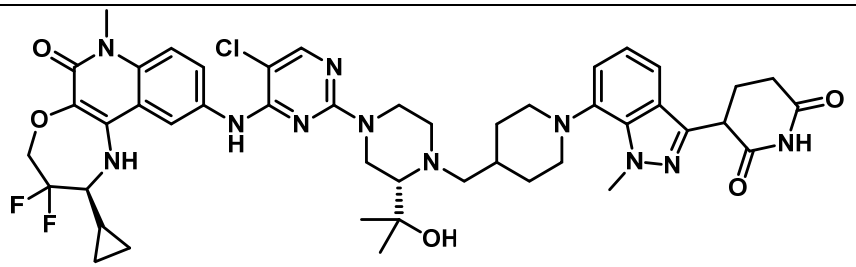
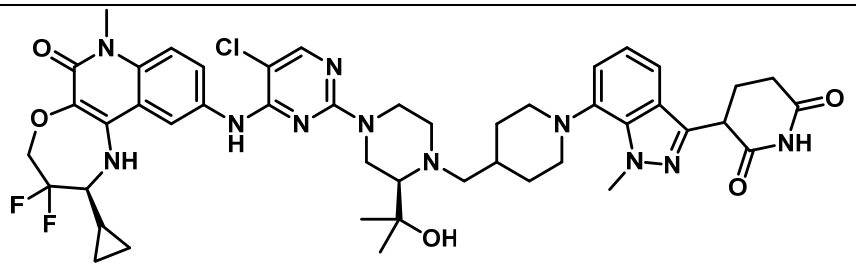
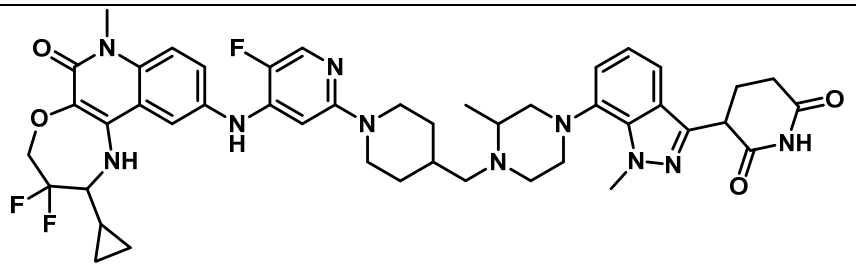
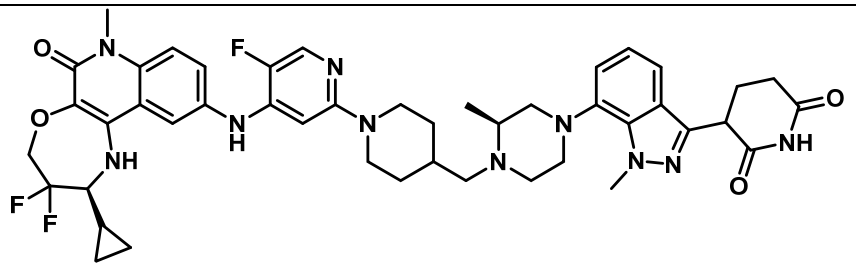
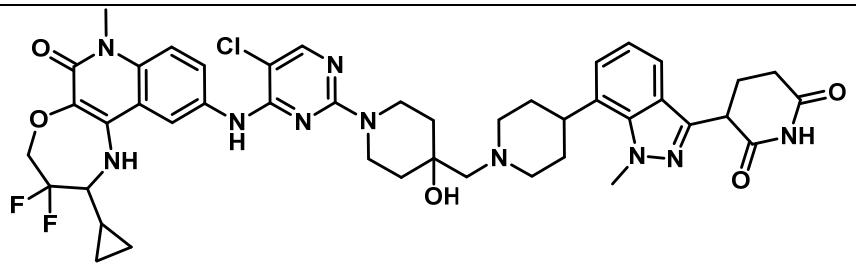
| | |
|---|---|
| **503** |  |
| **503a** |  |
| **504** |  |
| **504a** |  |

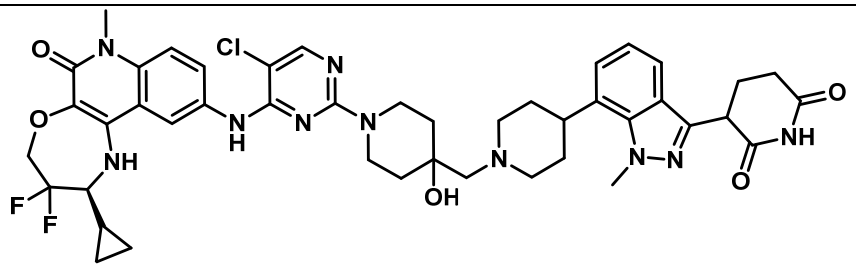
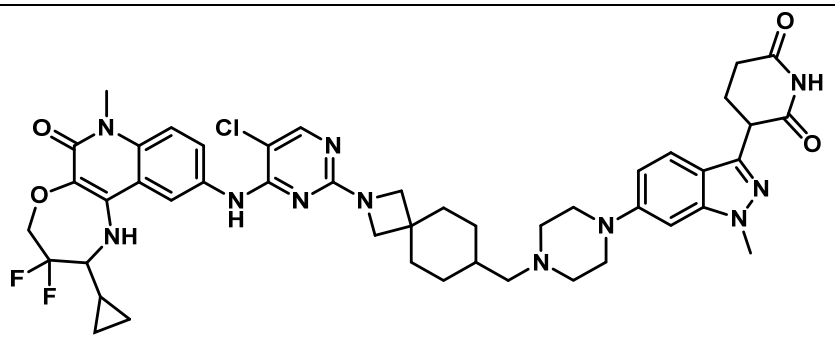
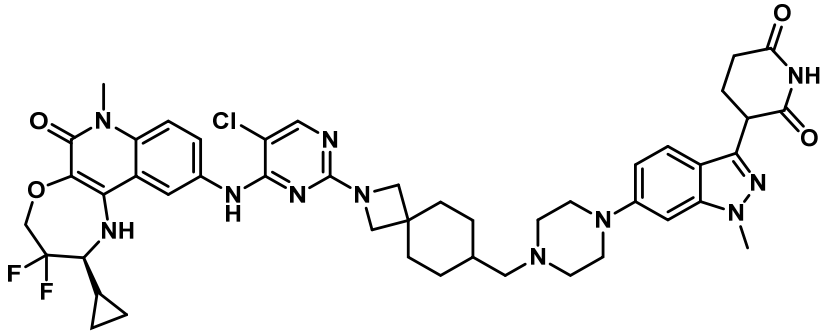
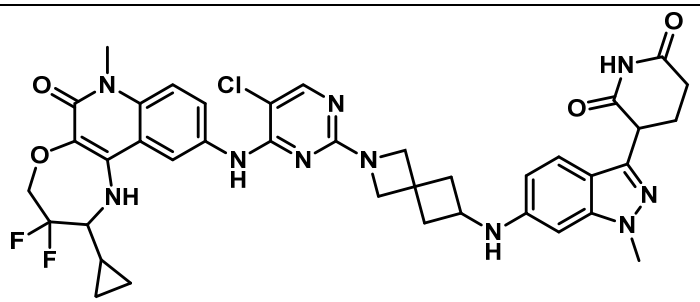
| | |
|---|---|
| **505** |  |
| **505a** |  |
| **506** |  |
| **506a** |  |

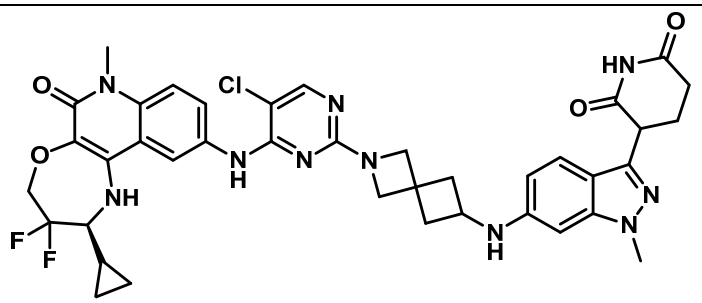
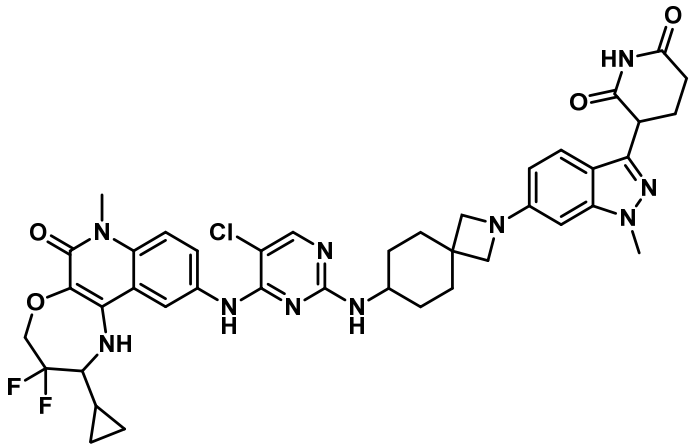
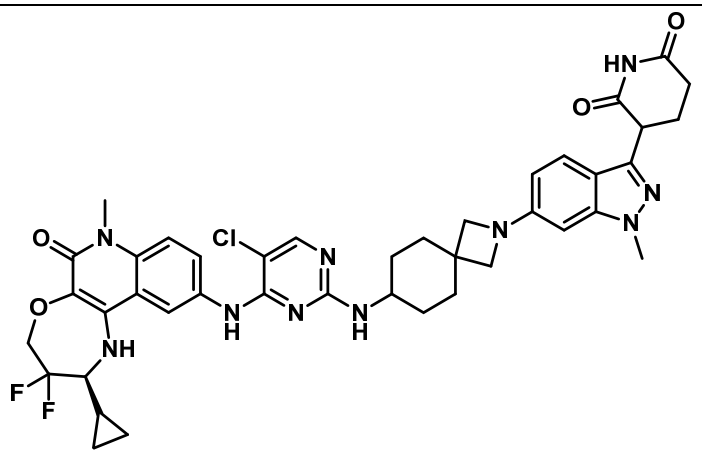
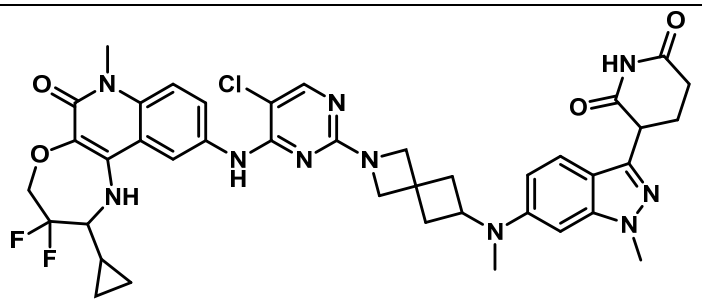
| | |
|---|---|
| **506b** |  |
| **507** |  |
| **507a** |  |
| **508** |  |

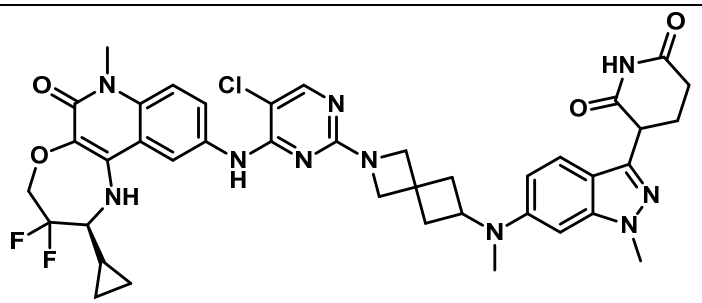
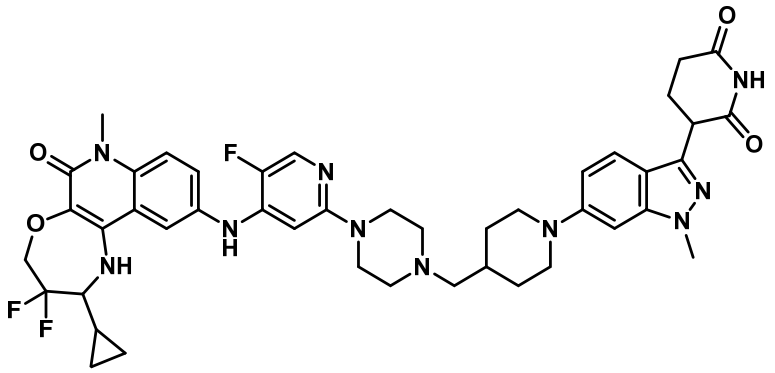
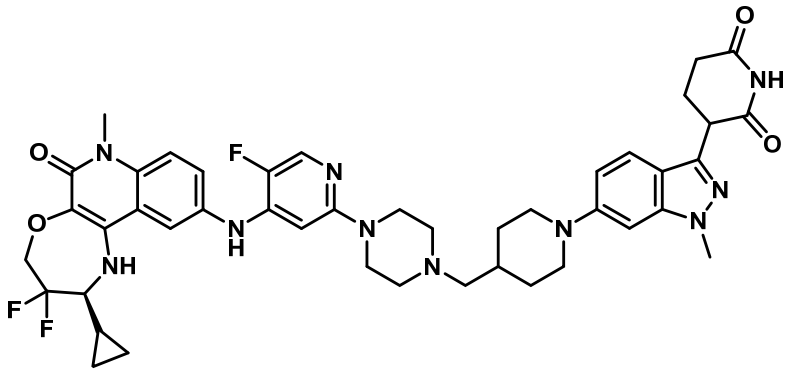
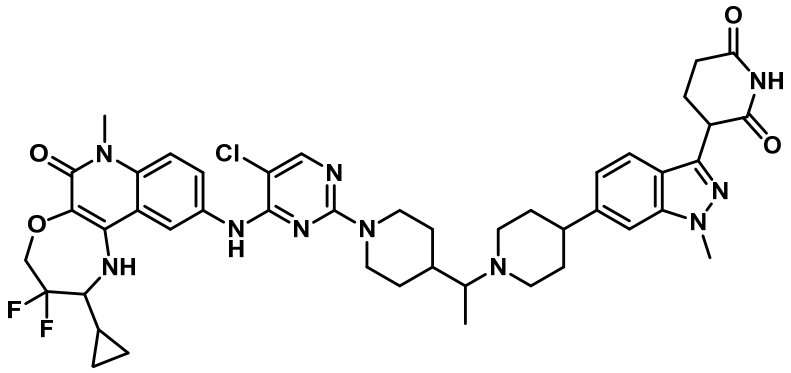
| | |
|---|---|
| **508a** |  |
| **509** |  |
| **509a** |  |
| **510** |  |
| **510a** |  |

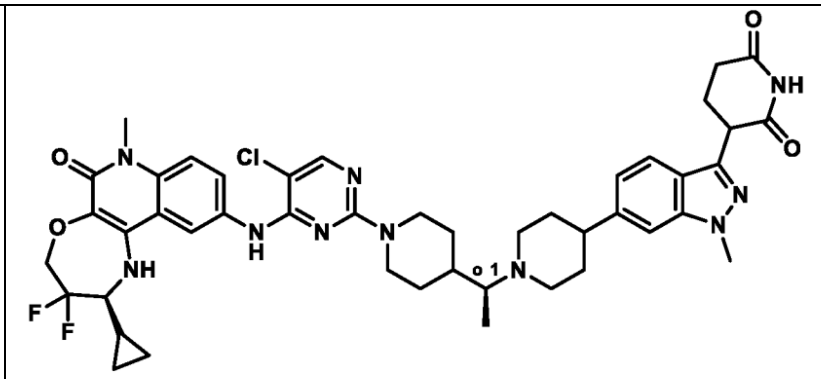
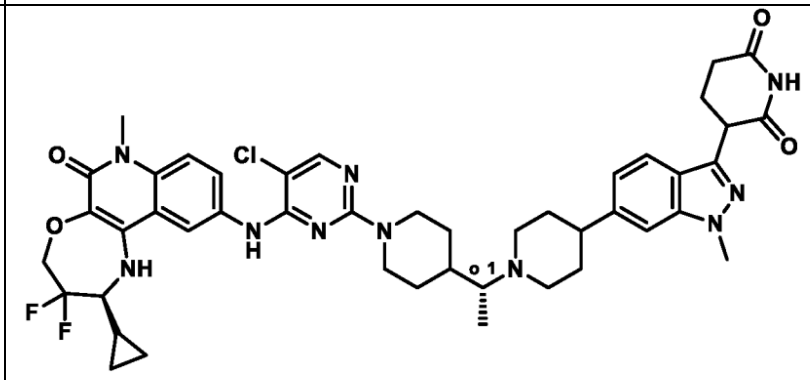
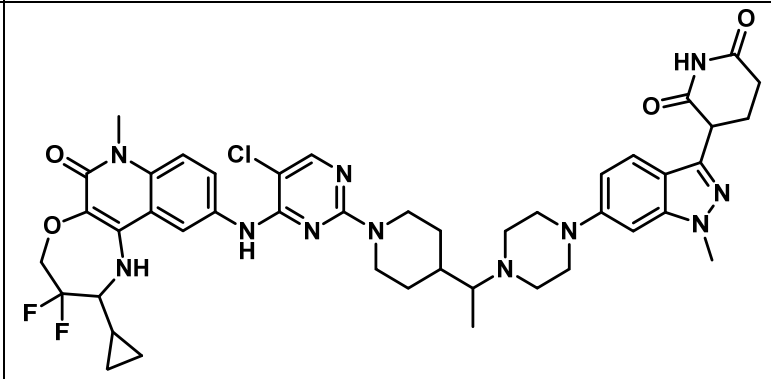
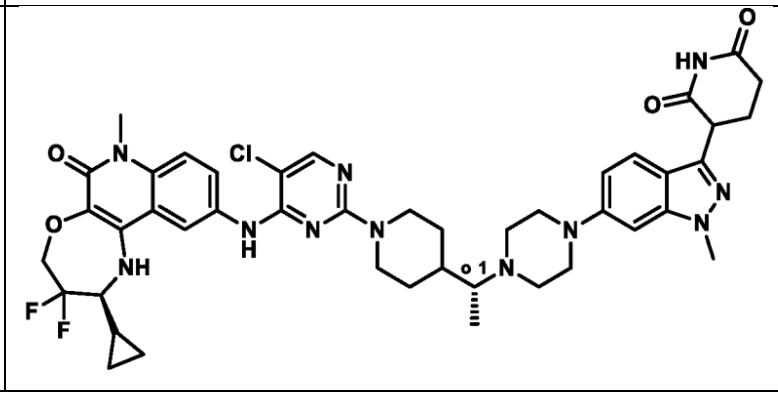
| | |
|---|---|
| **511** |  |
| **511a** |  |
| **511b** |  |
| **512** |  |

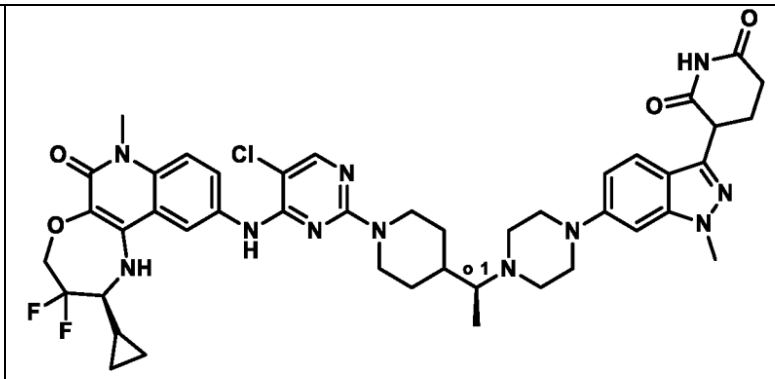
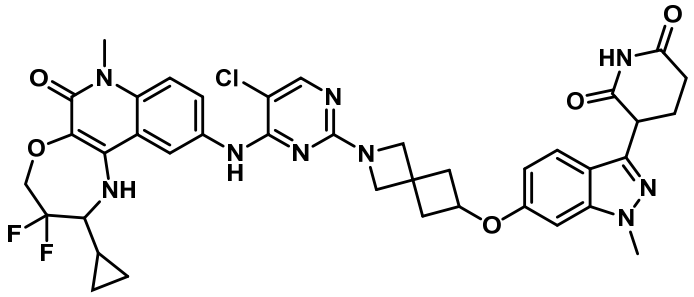
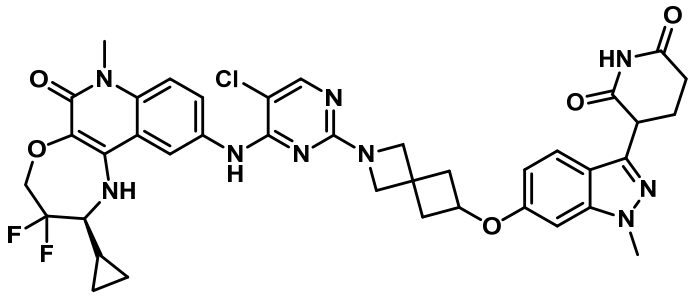
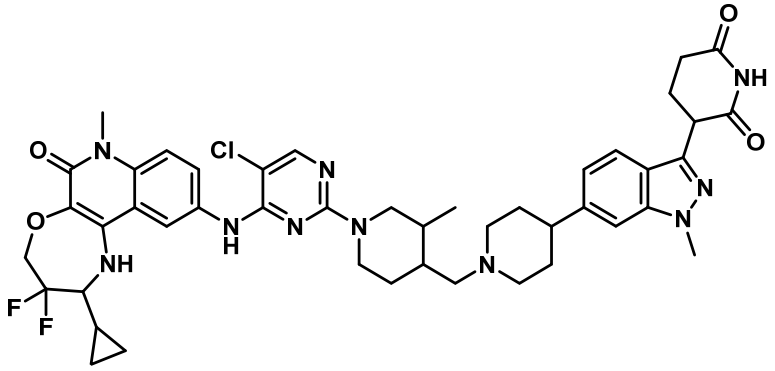
| | |
|---|---|
| **512a** |  |
| **512b** |  |
| **513** |  |
| **513a** |  |
| **514** |  |

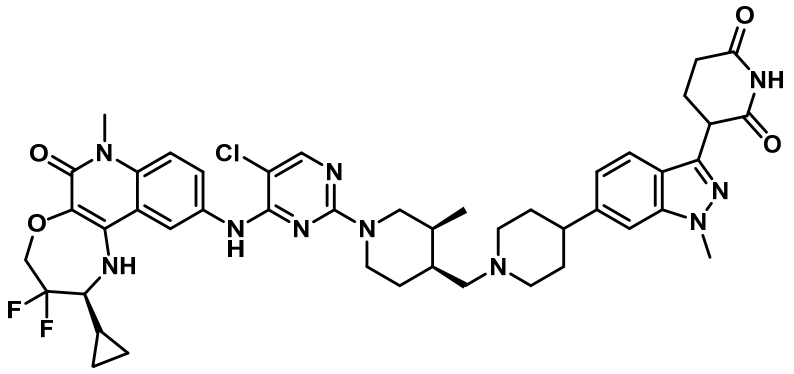
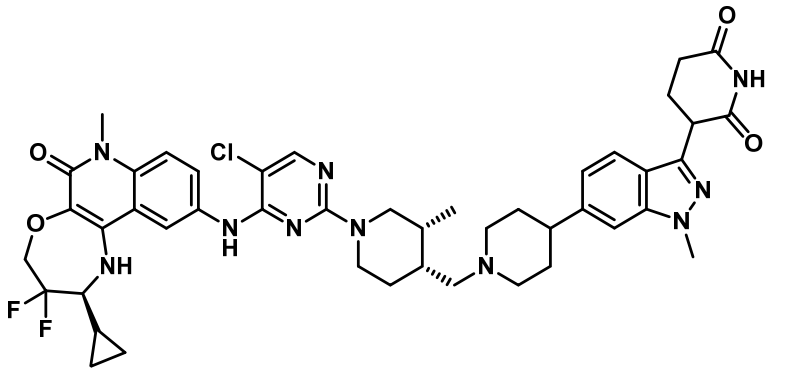
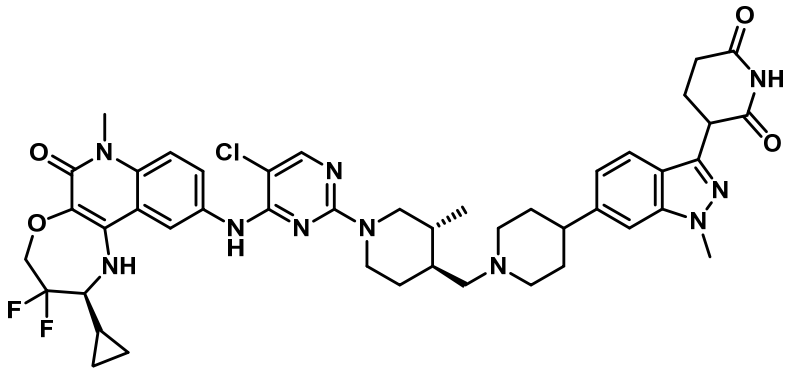
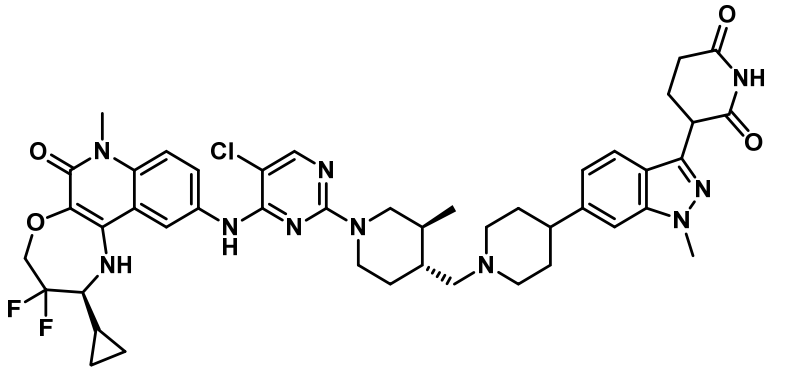
| | |
|---|---|
| **514a** |  |
| **516** |  |
| **516a** |  |
| **518** |  |

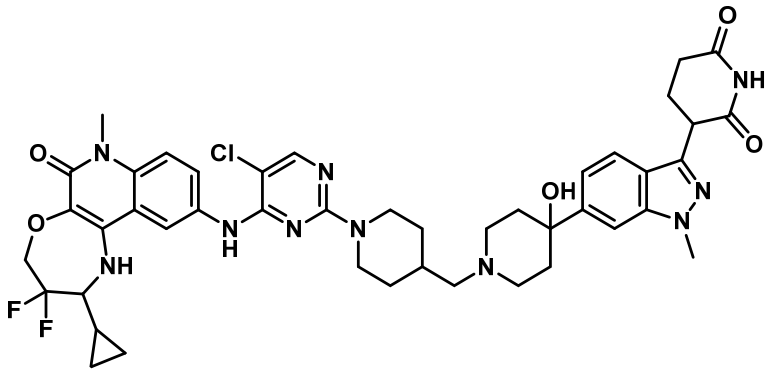
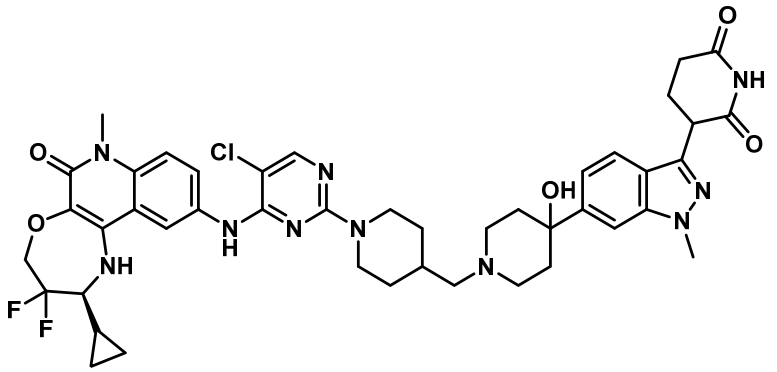
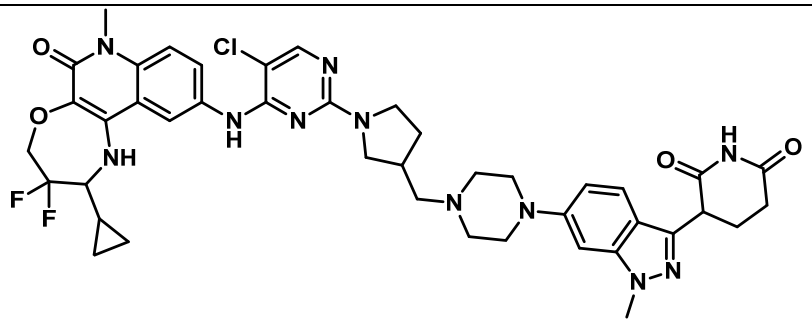
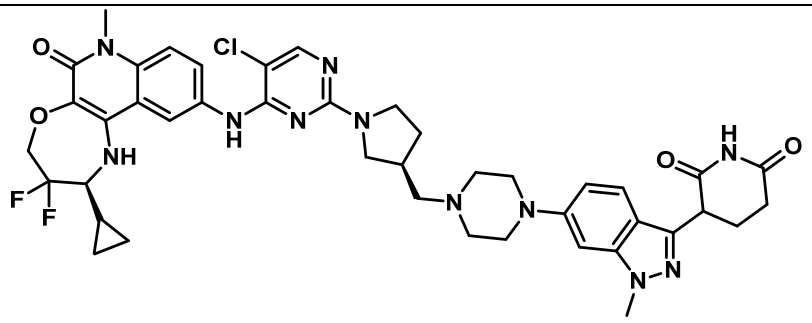
| | |
|---|---|
| **518a** |  |
| **519** |  |
| **519a** |  |
| **520** |  |

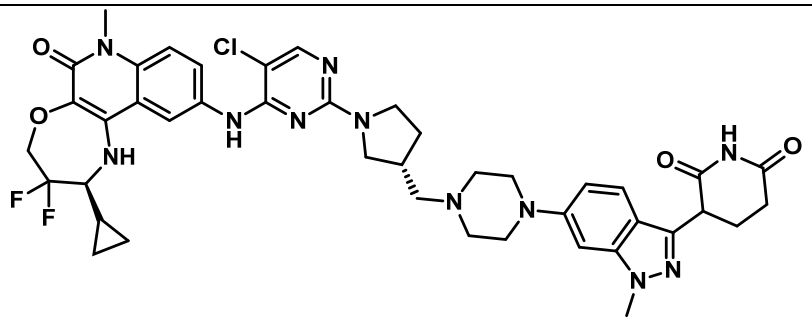
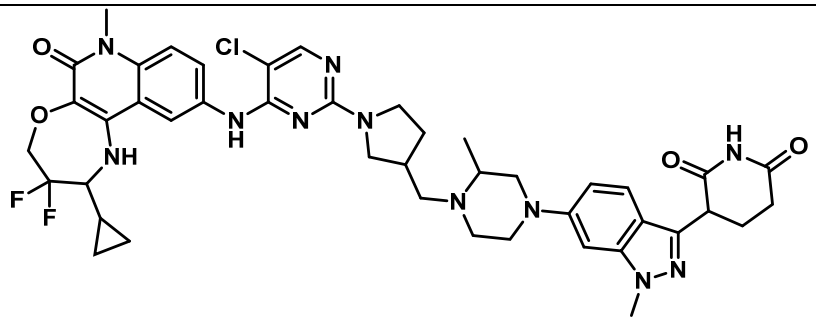
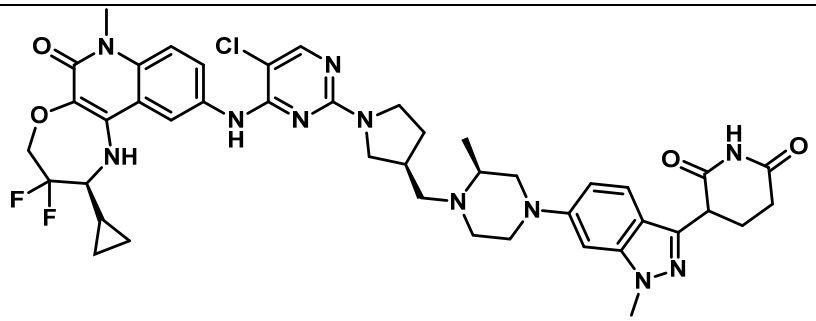
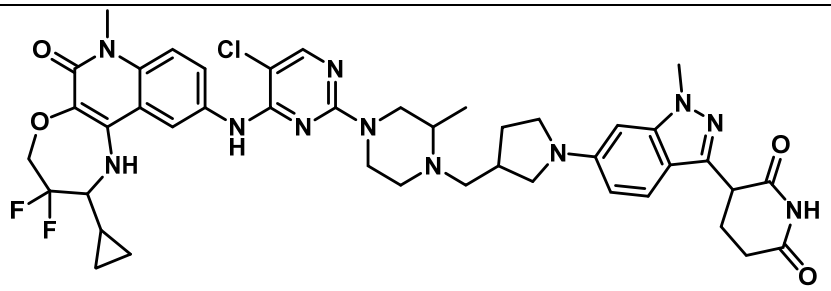
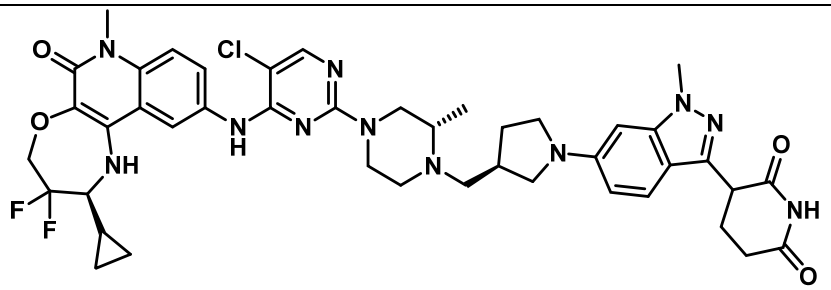
| | |
|---|---|
| **520a** |  |
| **521** |  |
| **521a** |  |
| **522** |  |

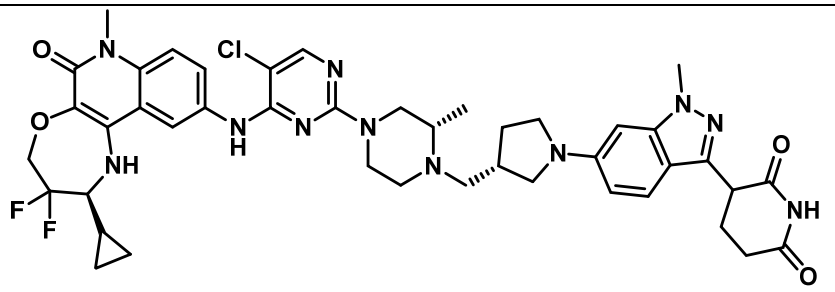
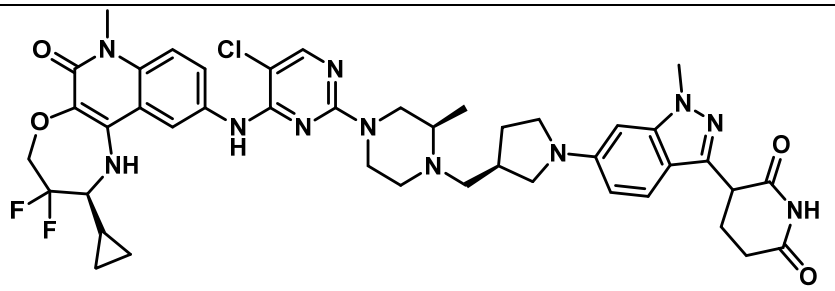
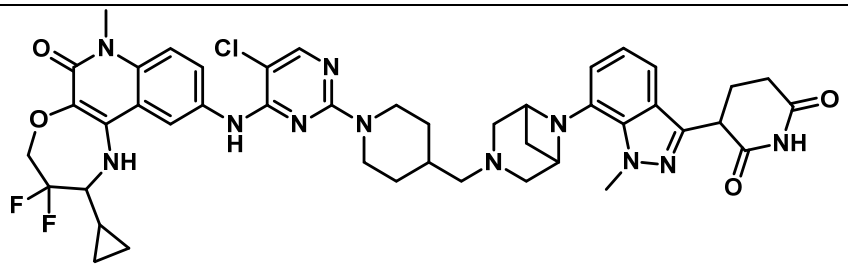
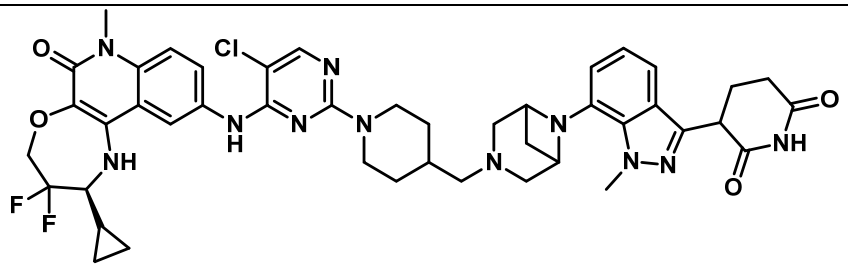
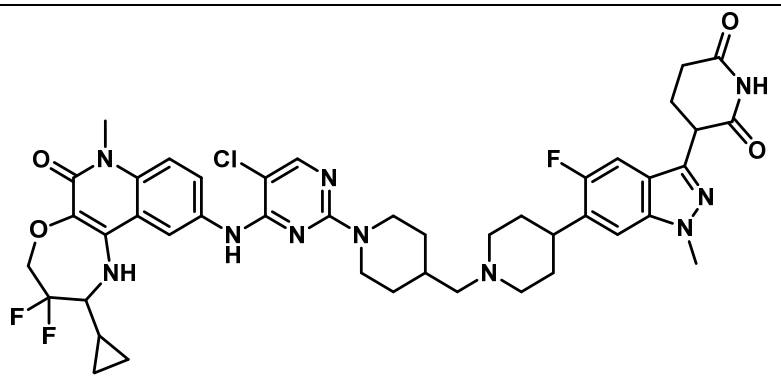
| | |
|---|---|
| **522a** |  |
| **522b** |  |
| **523** |  |
| **523a** |  |

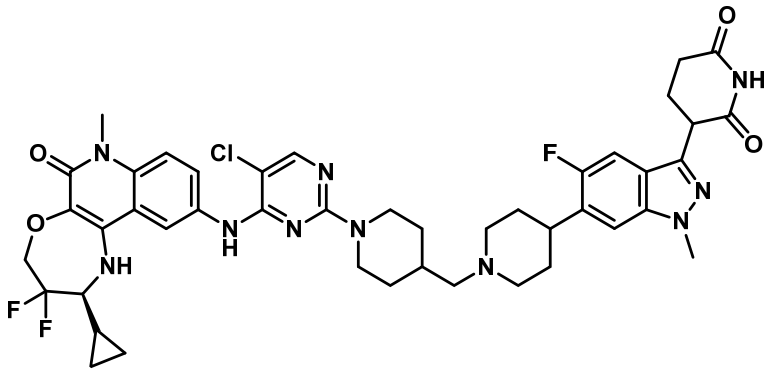
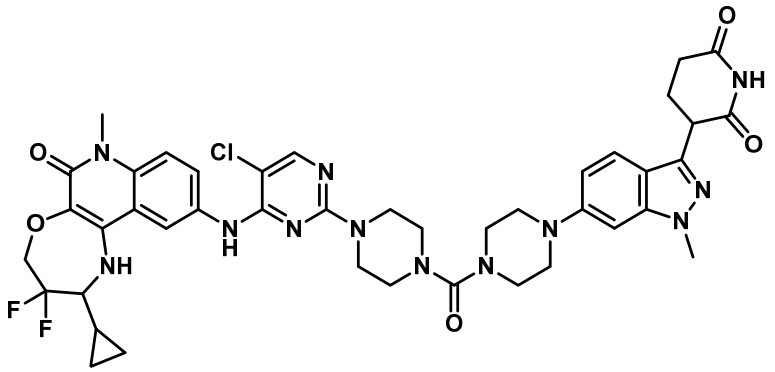
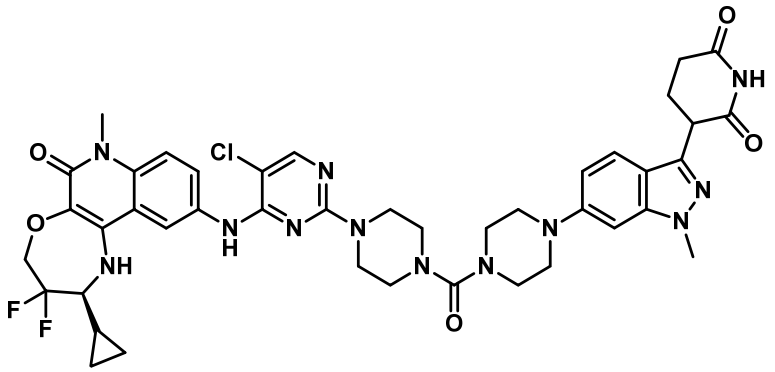
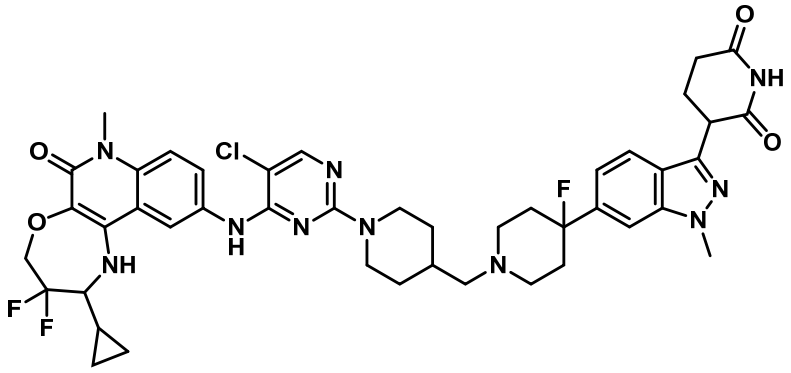
| | |
|---|---|
| **523b** |  |
| **524** |  |
| **524a** |  |
| **525** |  |

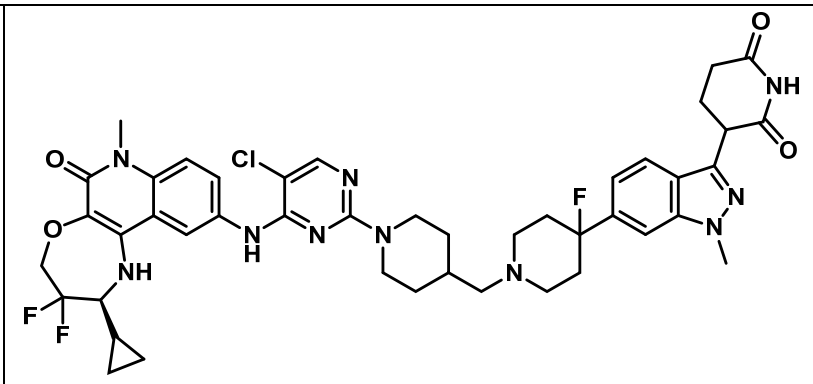
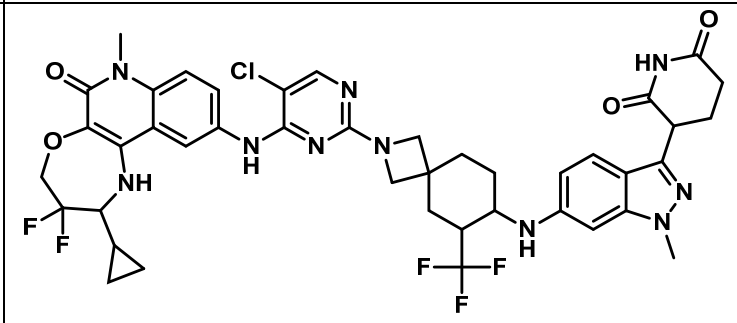
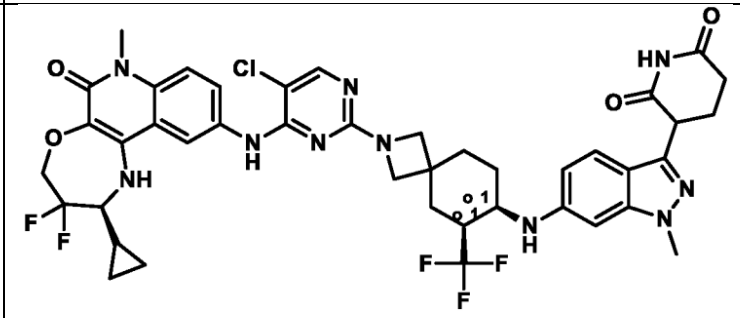
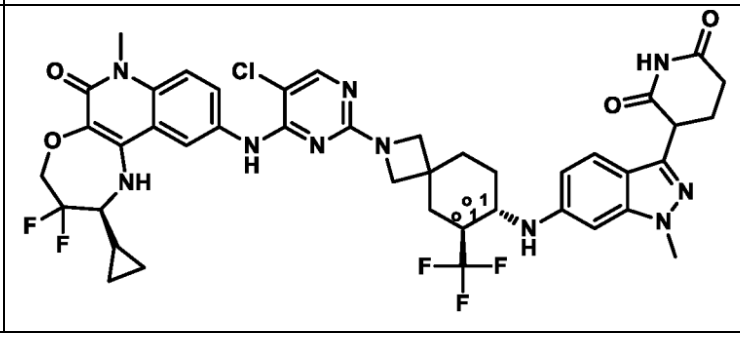
| | |
|---|---|
| **525a** |  |
| **525b** |  |
| **525c** |  |
| **525d** |  |

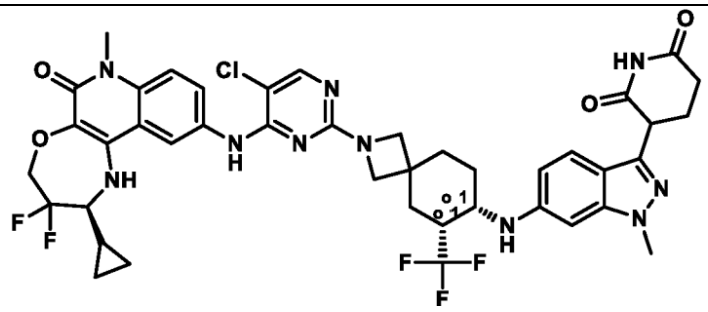
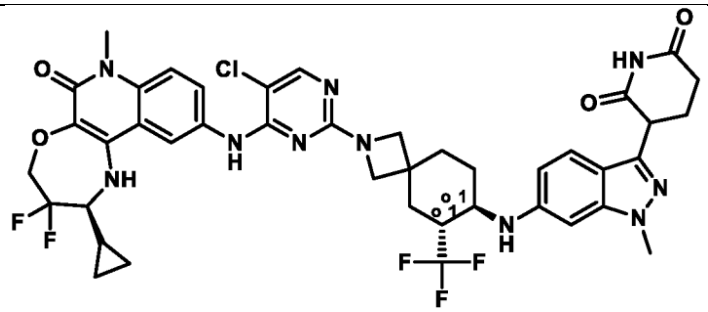
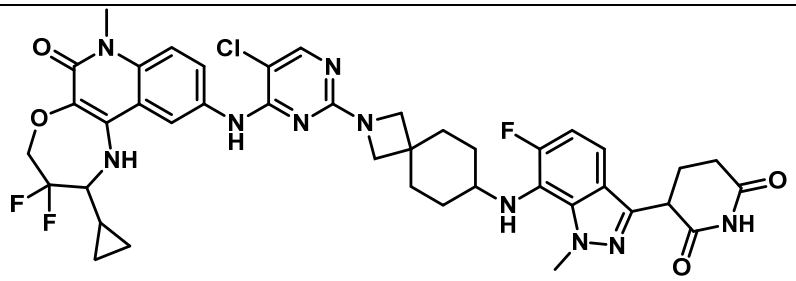
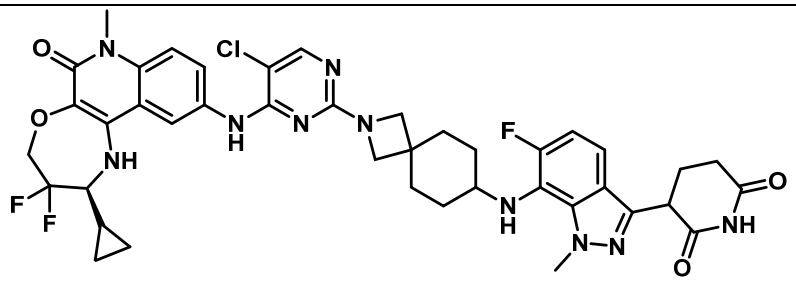
| | |
|---|---|
| **526** |  |
| **526a** |  |
| **527** |  |
| **527a** |  |

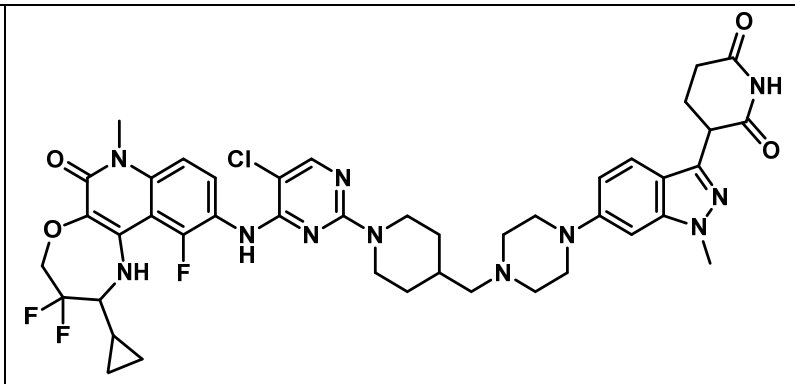
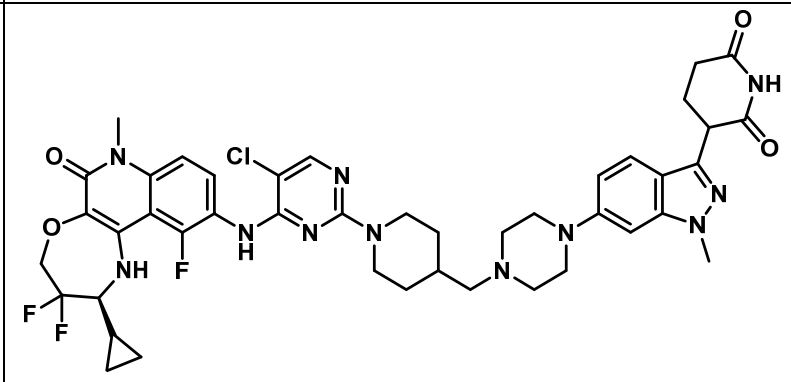
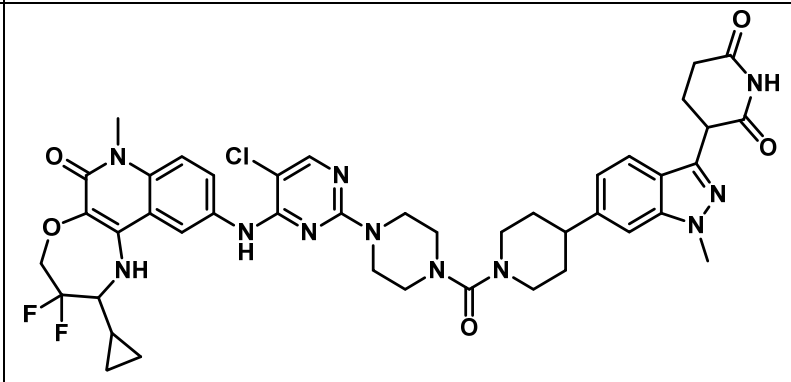
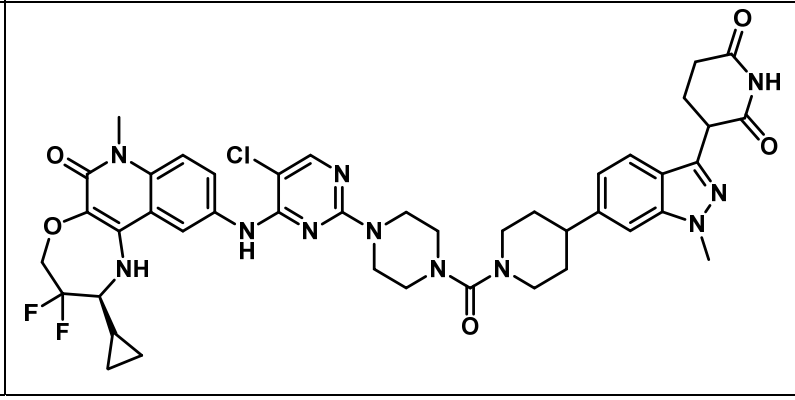
| | |
|---|---|
| **527b** |  |
| **528** |  |
| **528a** |  |
| **529** |  |
| **529a** |  |

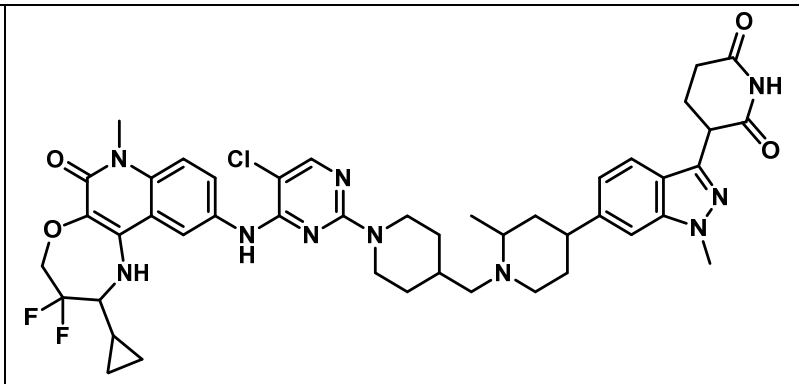
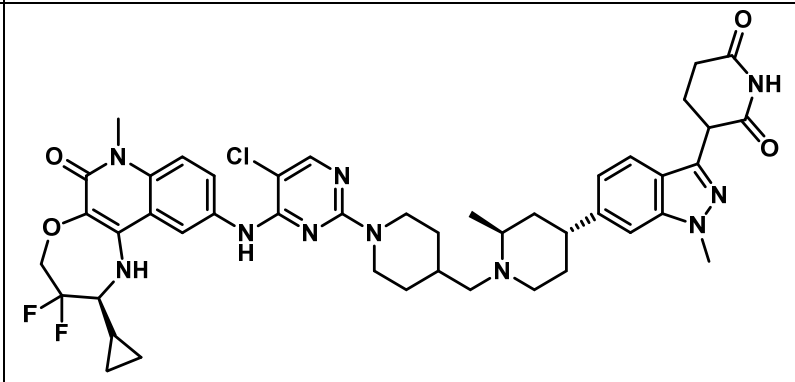
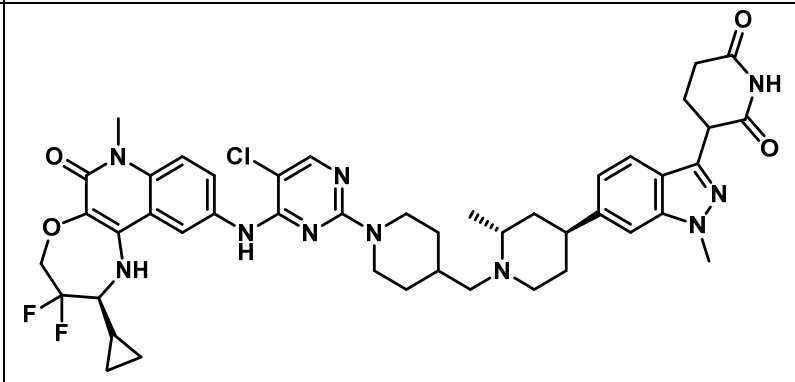
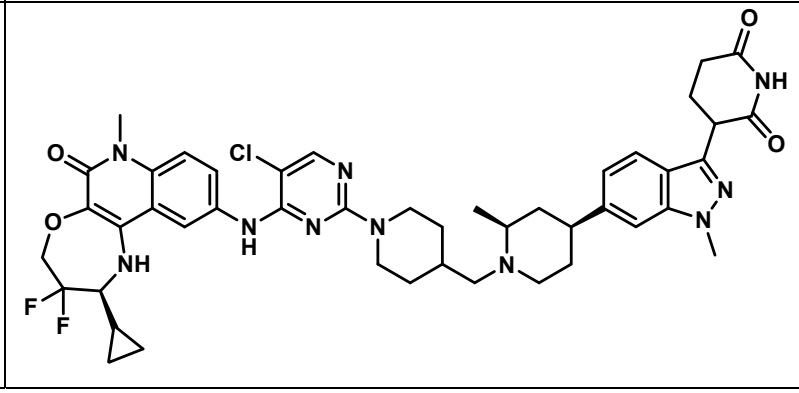
| | |
|---|---|
| **529b** |  |
| **529c** |  |
| **530** |  |
| **530a** |  |
| **531** |  |

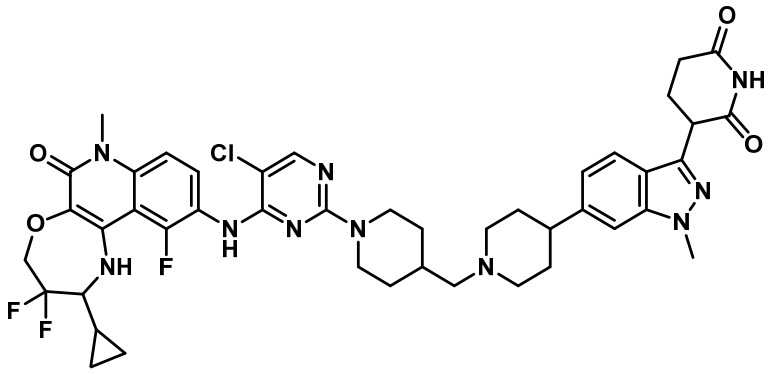
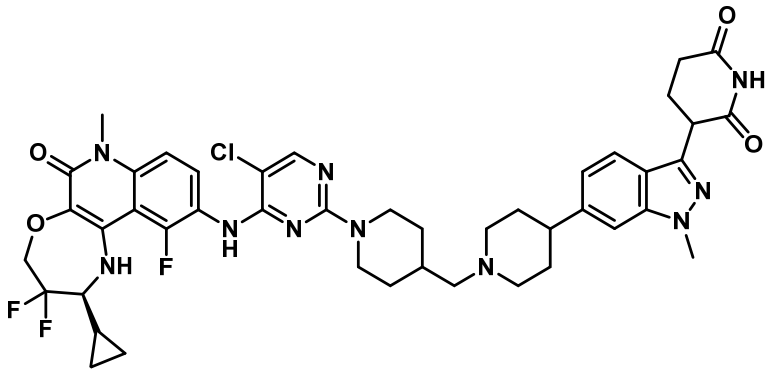
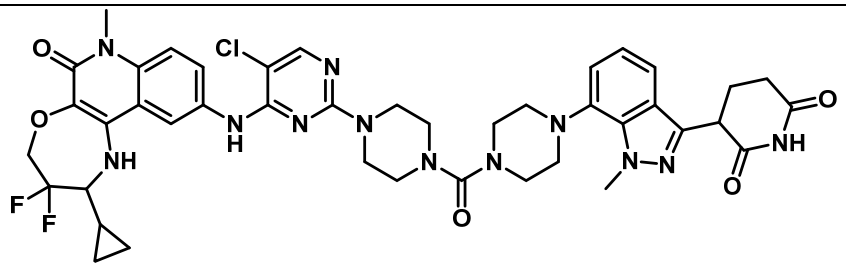
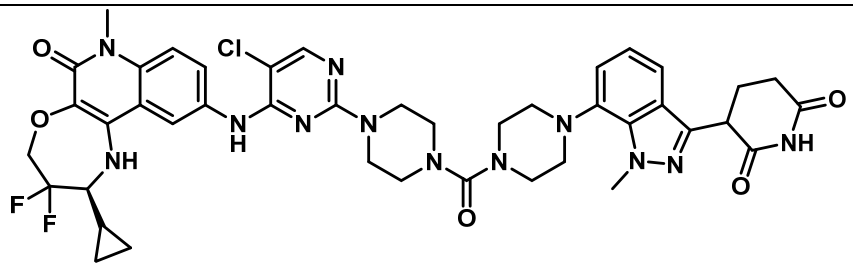
| | |
|---|---|
| **531a** |  |
| **532** |  |
| **532a** |  |
| **533** |  |

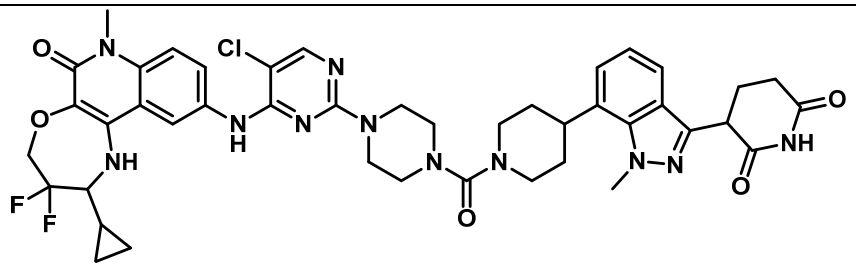
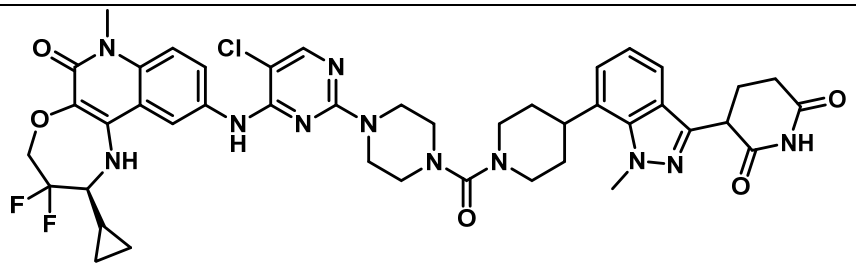
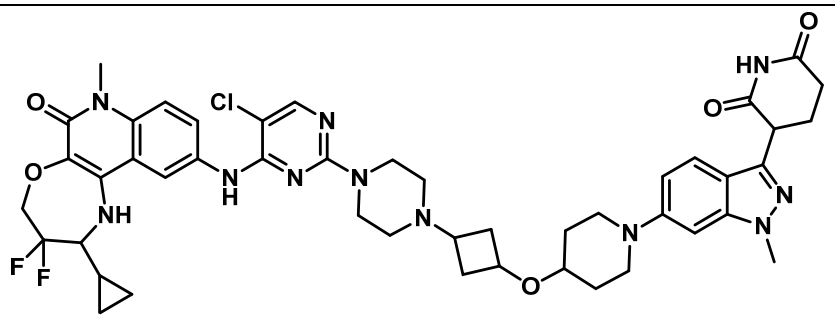
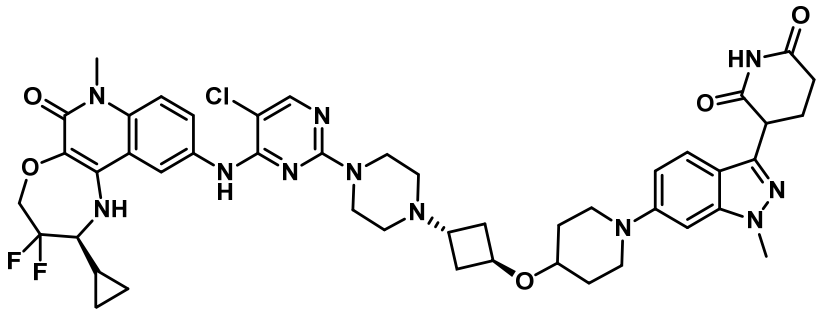
| | |
|---|---|
| **533a** |  |
| **534** |  |
| **534a** |  |
| **534b** |  |

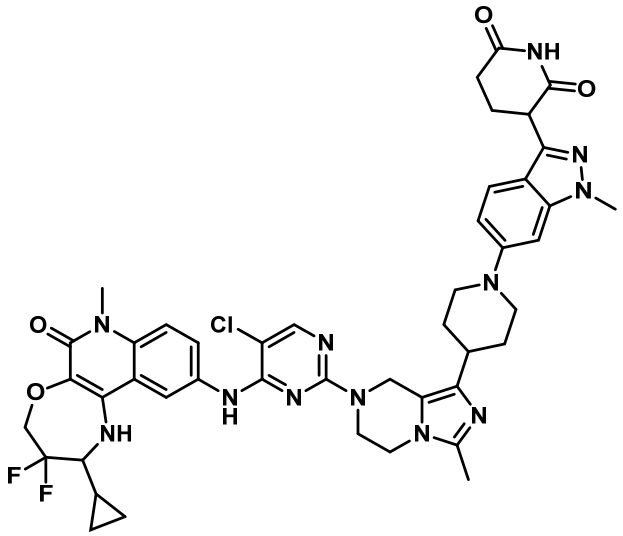
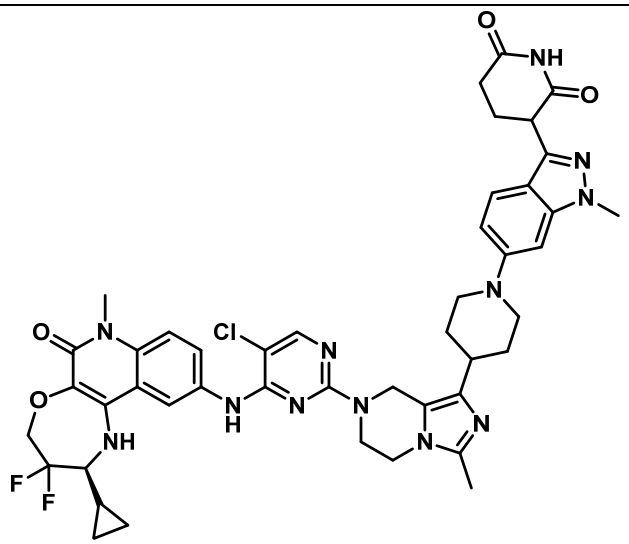
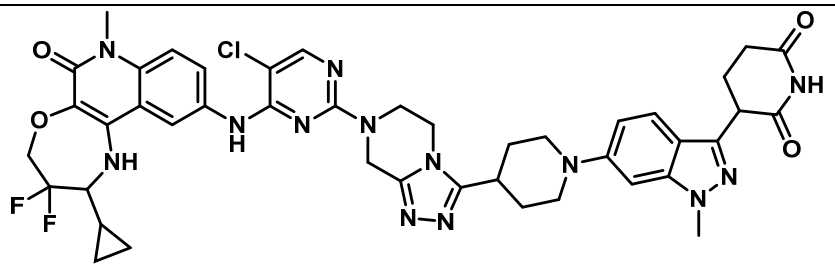
| | |
|---|---|
| **534c** |  |
| **534d** |  |
| **535** |  |
| **535a** |  |

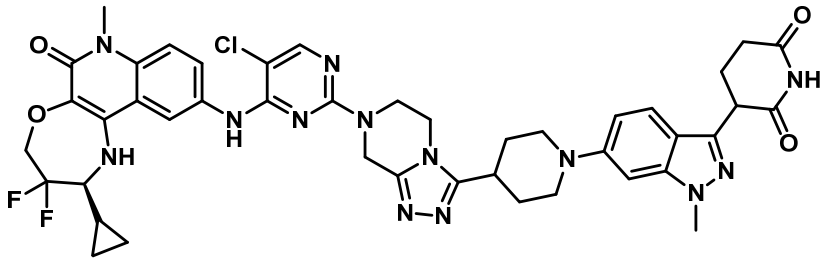
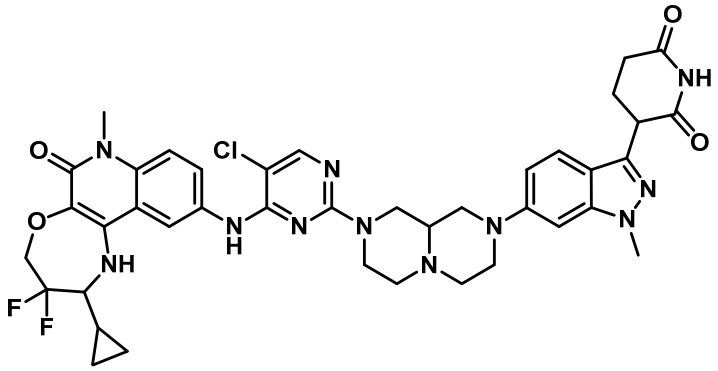
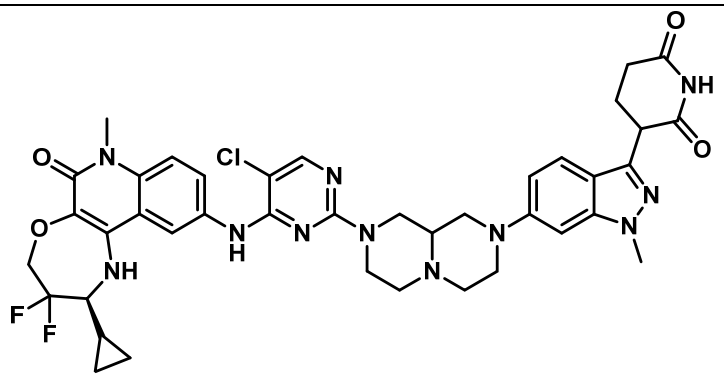
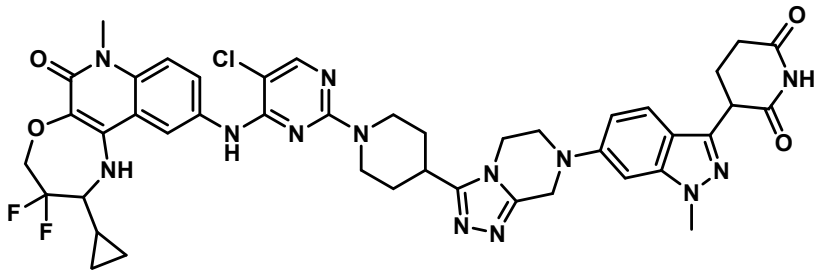
| | |
|---|---|
| **536** |  |
| **536a** |  |
| **537** |  |
| **537a** |  |

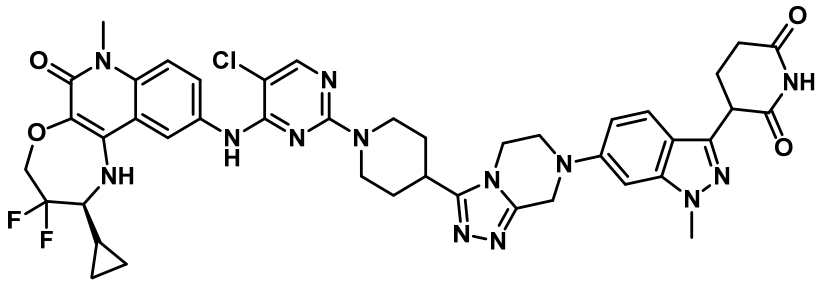
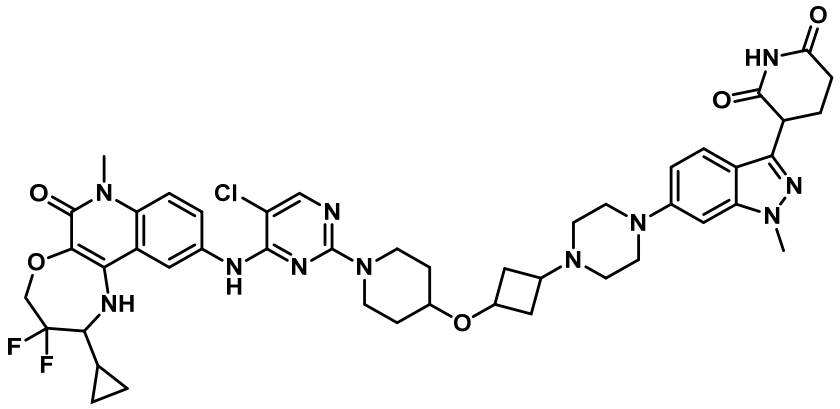
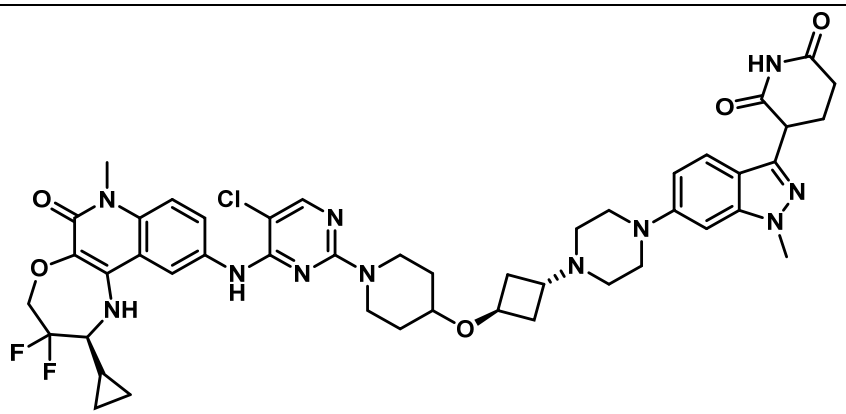
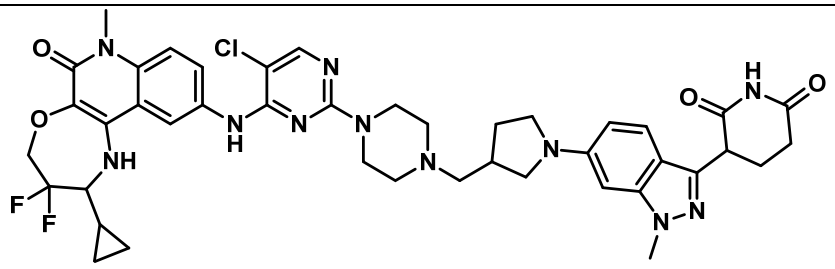
| | |
|---|---|
| **538** |  |
| **538a** |  |
| **538b** |  |
| **538c** |  |

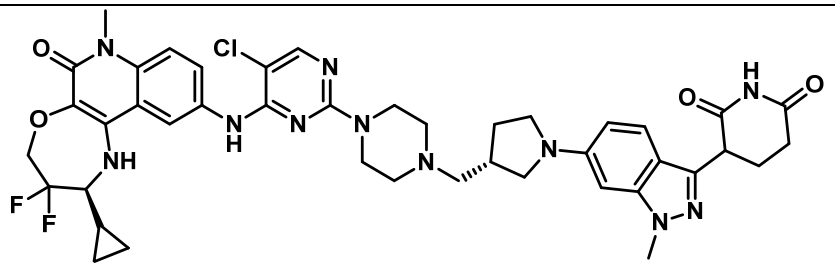
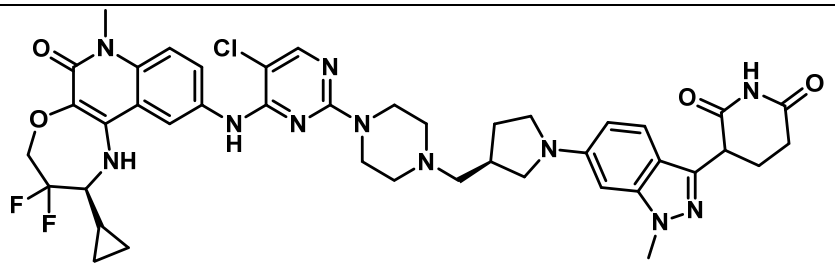
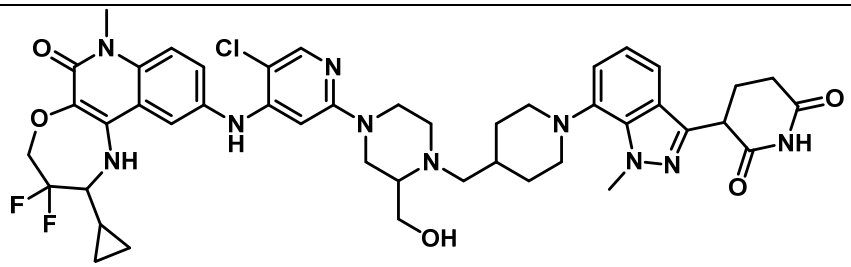
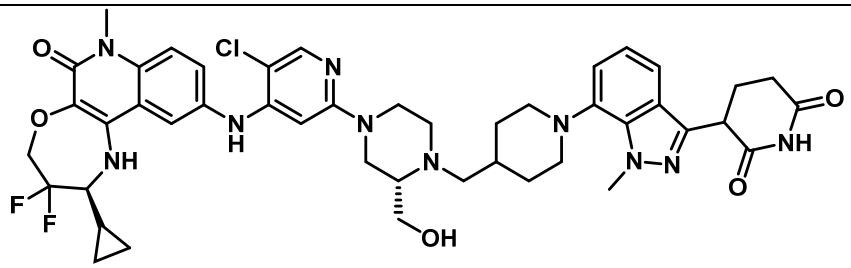
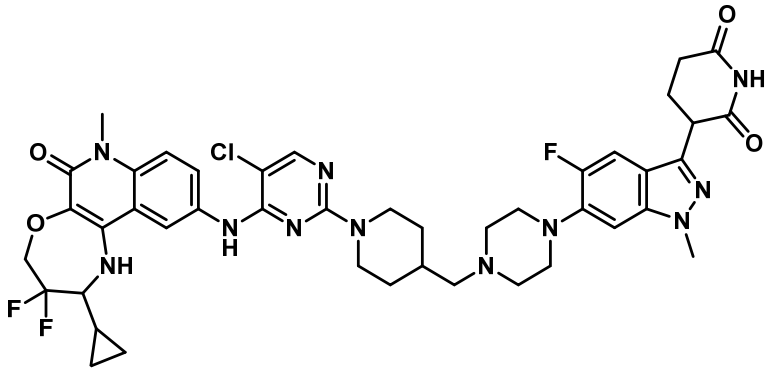
| | |
|---|---|
| **539** |  |
| **539a** |  |
| **540** |  |
| **540a** |  |

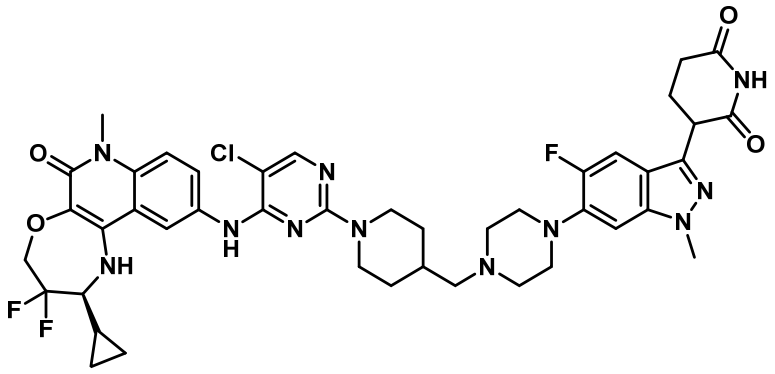
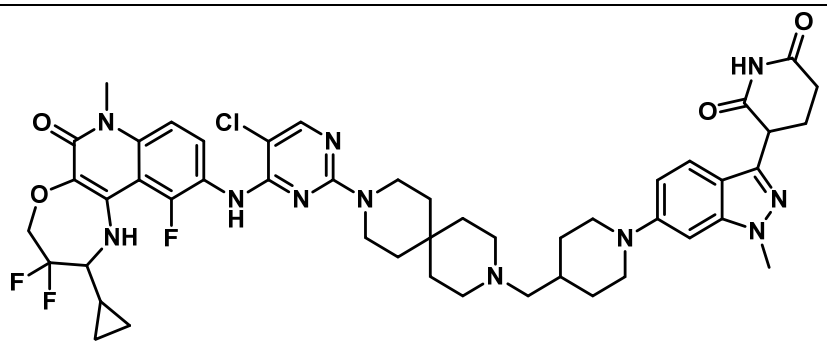
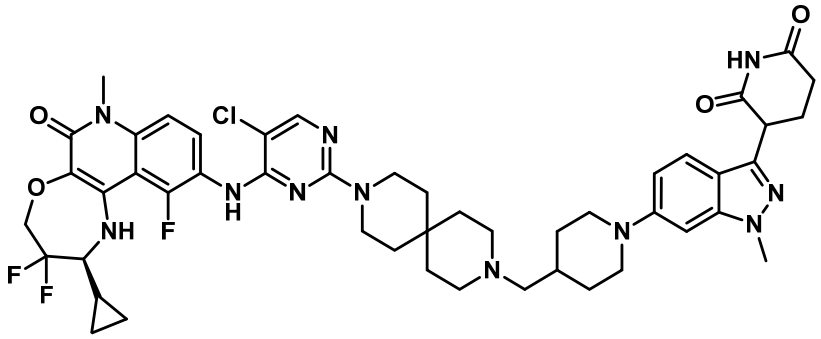
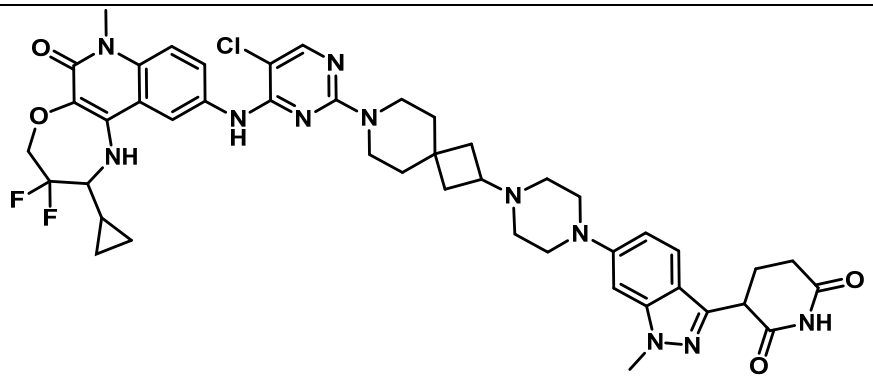
| | |
|---|---|
| **541** |  |
| **541a** |  |
| **542** |  |
| **542a** |  |

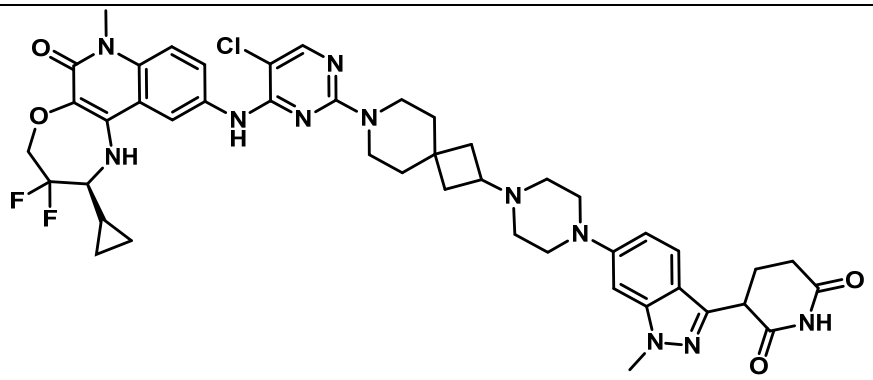
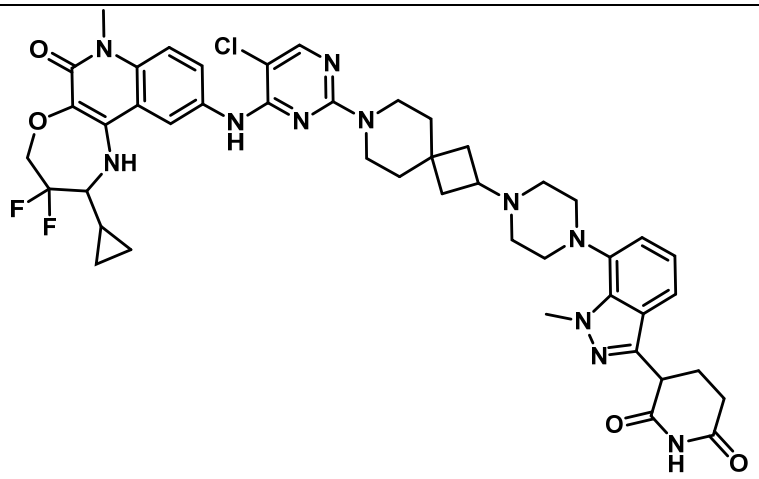
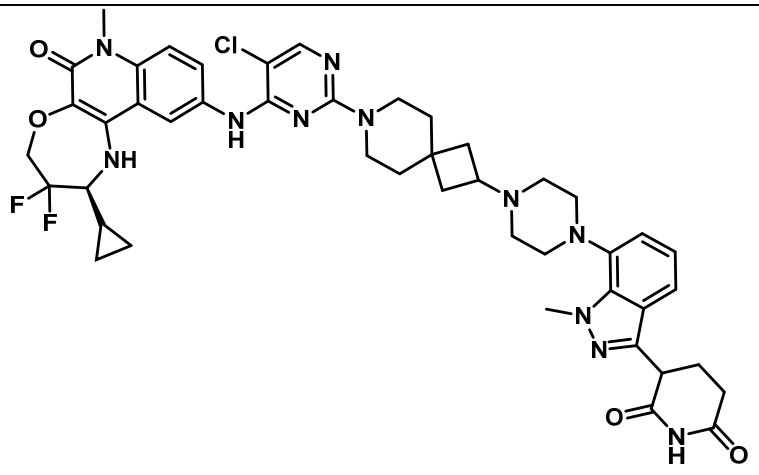
| | |
|---|---|
| **543** |  |
| **543a** |  |
| **544** |  |

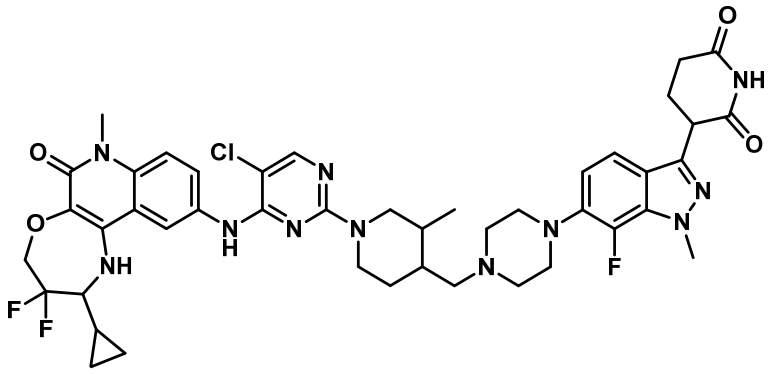
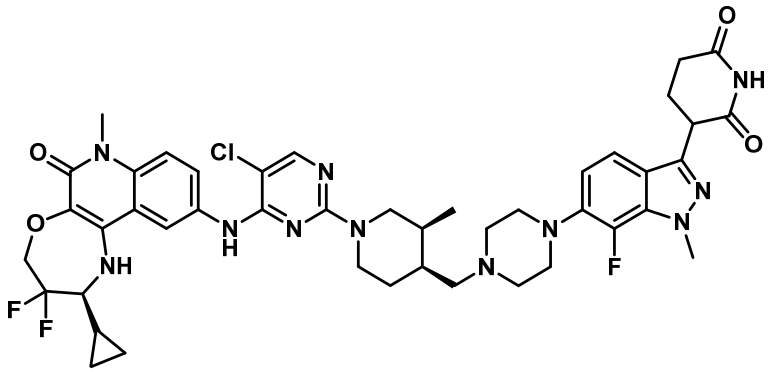
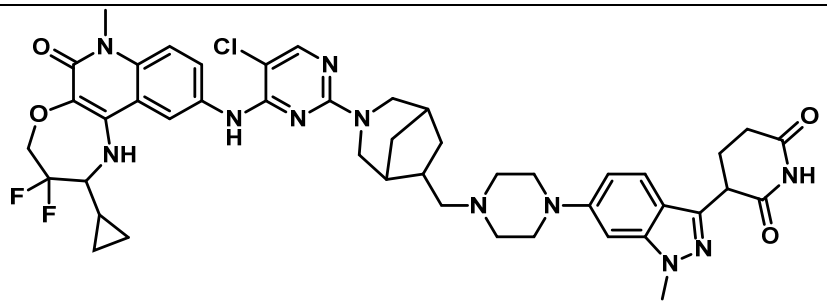
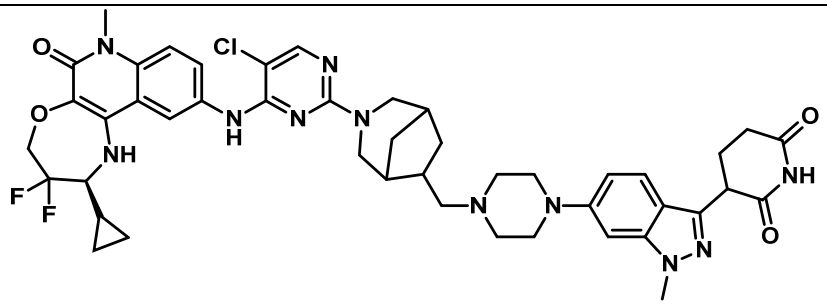
| | |
|---|---|
| **544a** |  |
| **545** |  |
| **545a** |  |
| **546** |  |

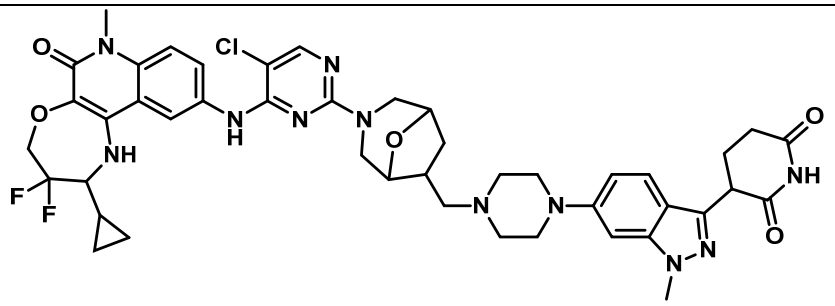
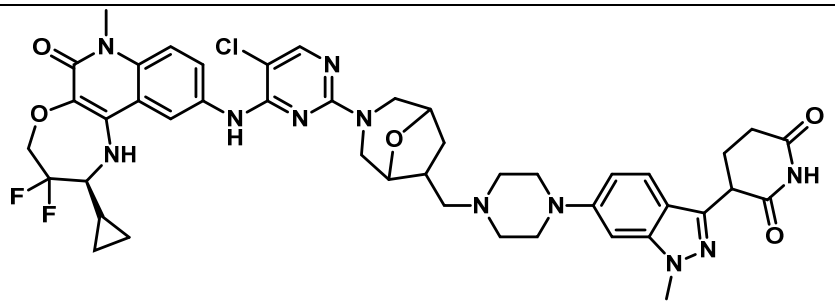
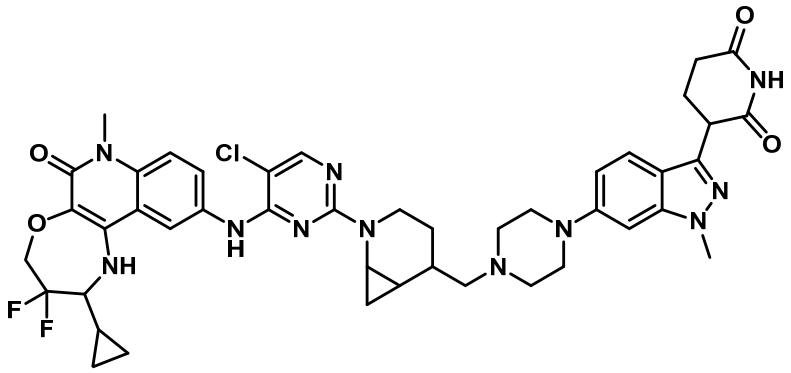
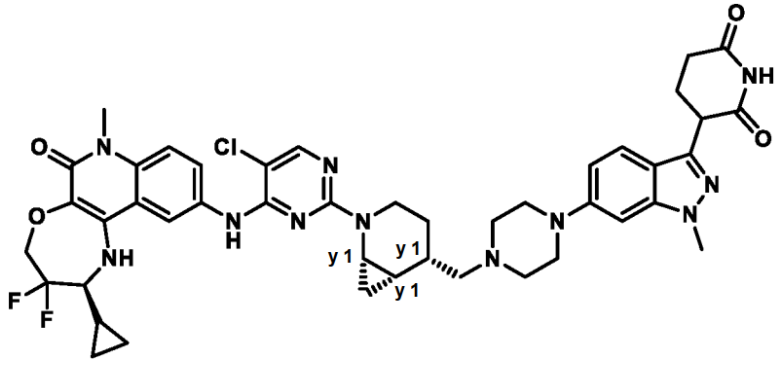
| | |
|---|---|
| **546a** |  |
| **547** |  |
| **547a** |  |
| **548** |  |

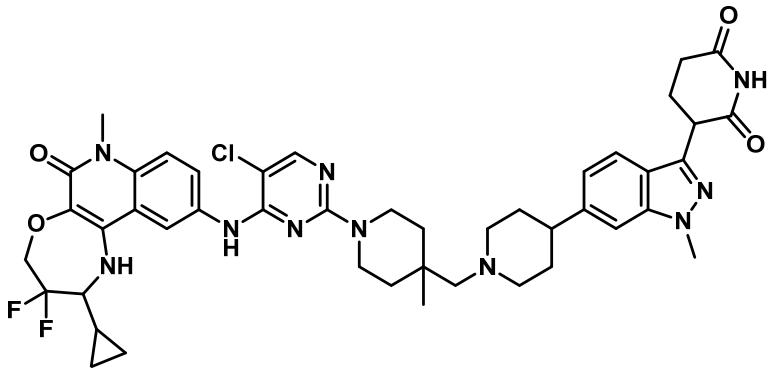
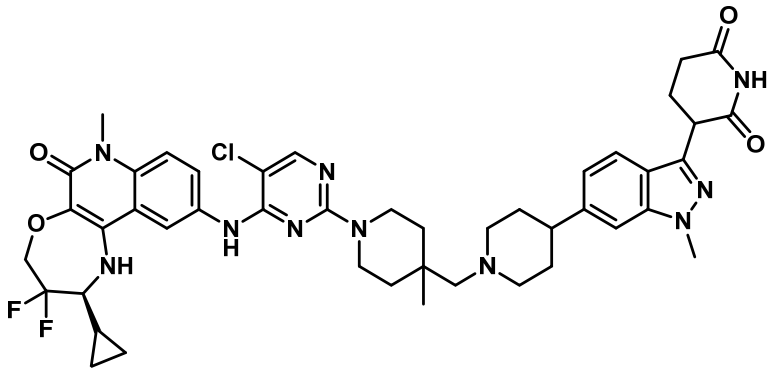
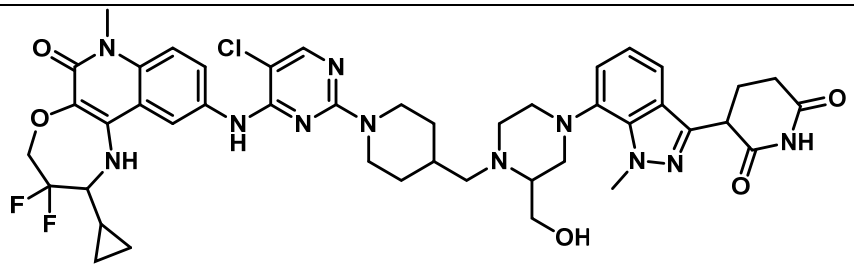
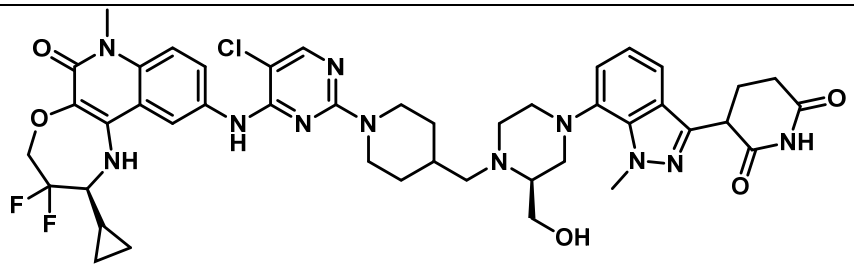
| | |
|---|---|
| **548a** |  |
| **548b** |  |
| **549** |  |
| **549a** |  |
| **550** |  |

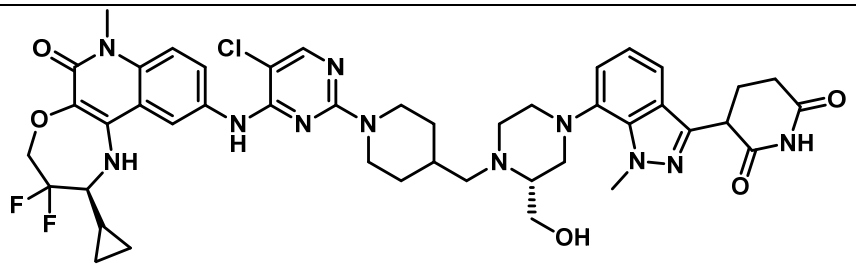
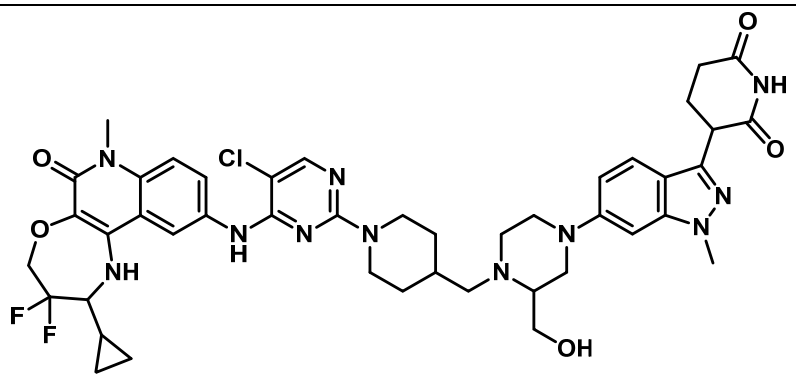
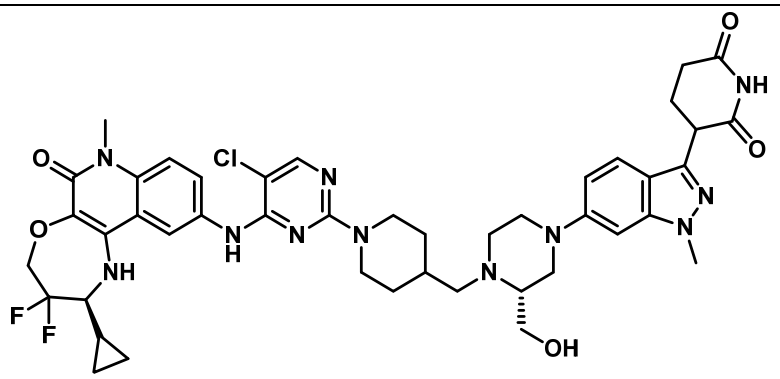
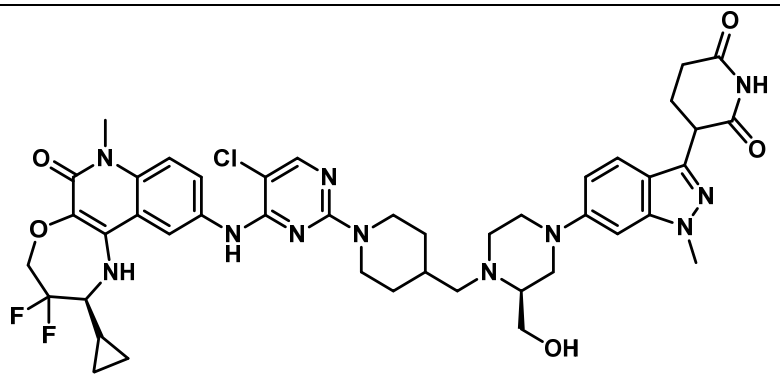
| | |
|---|---|
| **550a** |  |
| **551** |  |
| **551a** |  |
| **552** |  |

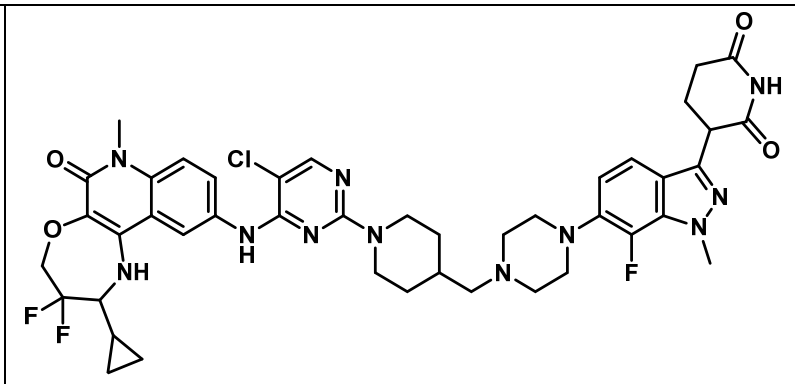
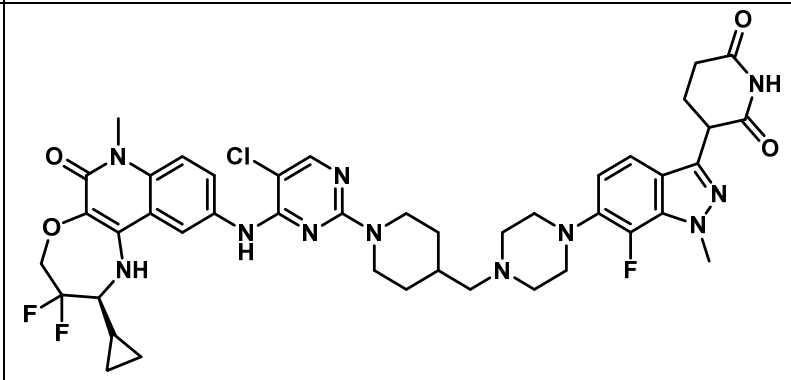
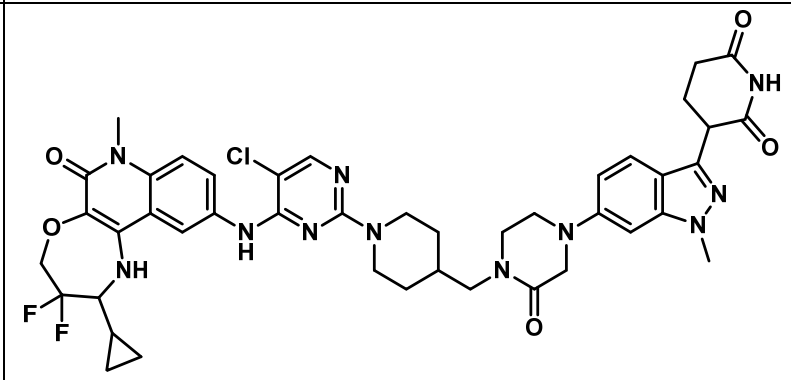
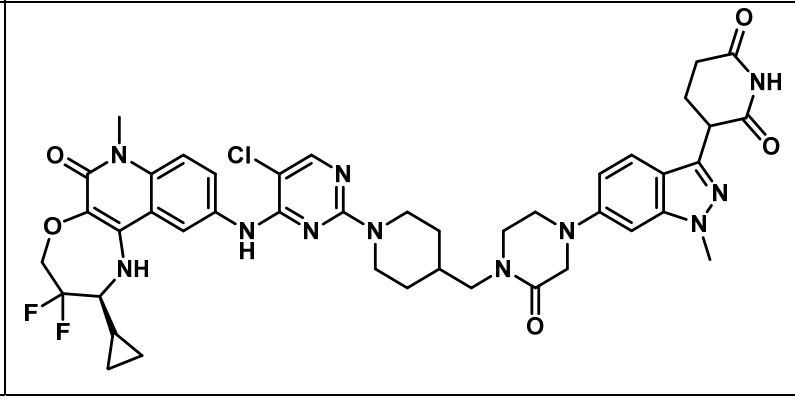
| | |
|---|---|
| **552a** |  |
| **553** |  |
| **553a** |  |

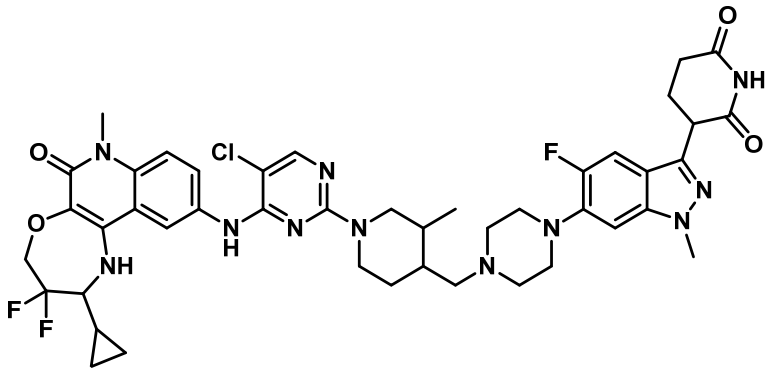
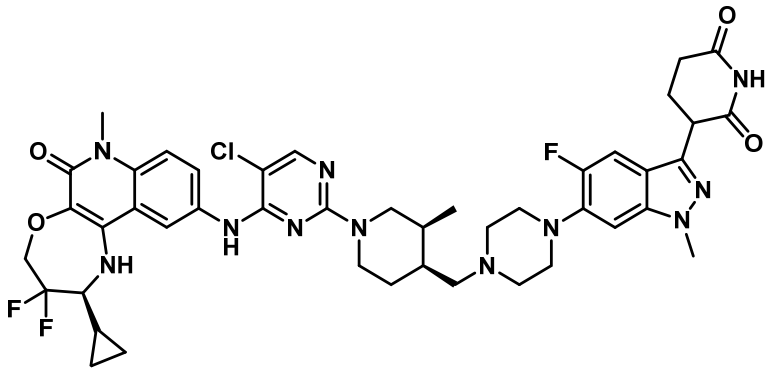
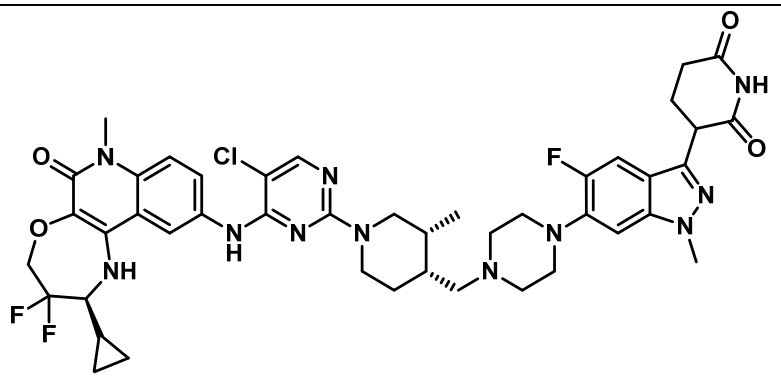
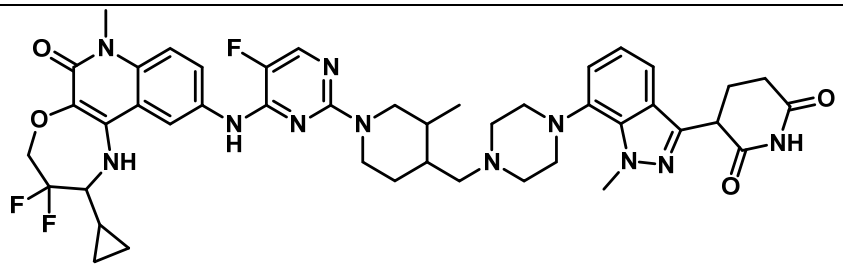
| | |
|---|---|
| **554** |  |
| **554a** |  |
| **555** |  |
| **555a** |  |

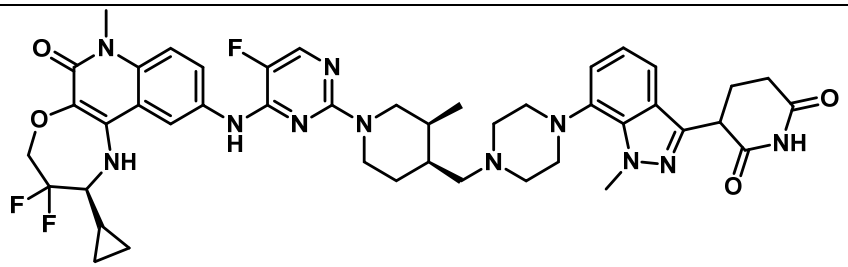
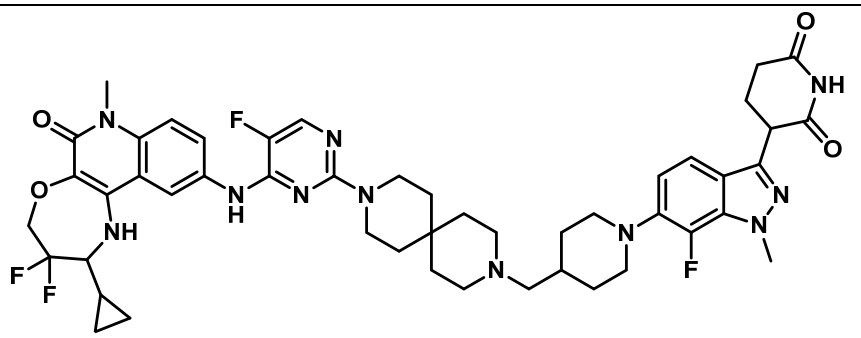
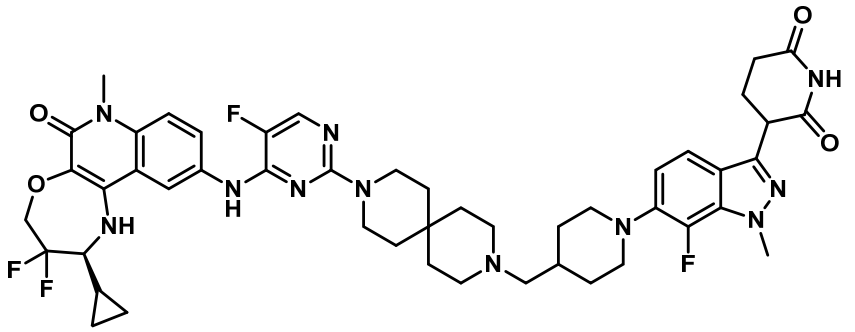
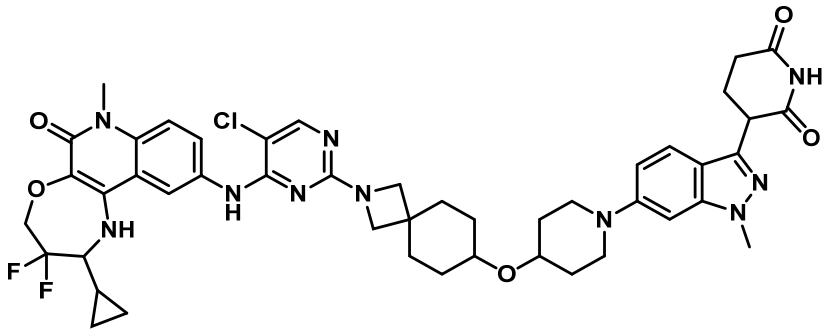
| | |
|---|---|
| **556** |  |
| **556a** |  |
| **557** |  |
| **557a** |  |

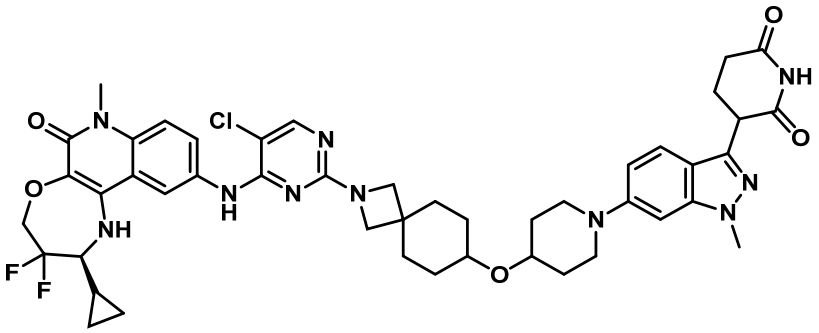
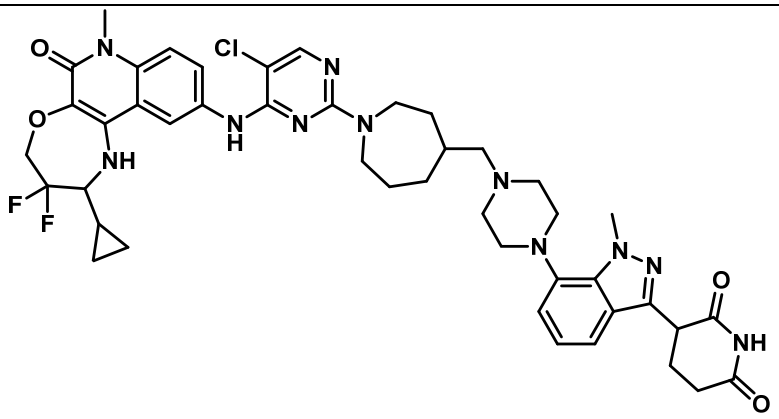
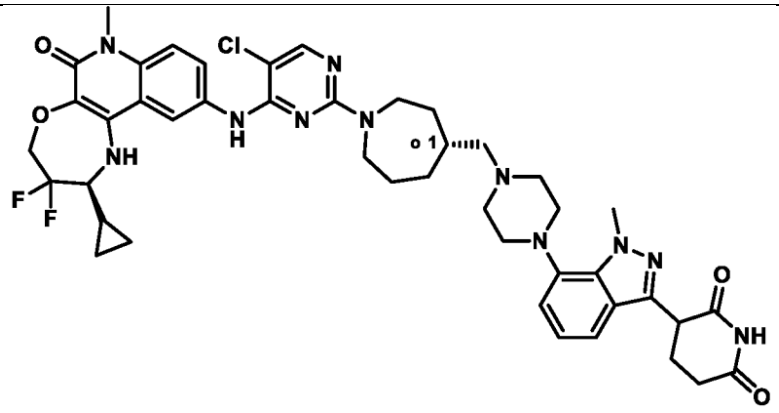
| | |
|---|---|
| **558** |  |
| **558a** |  |
| **559** |  |
| **559a** |  |

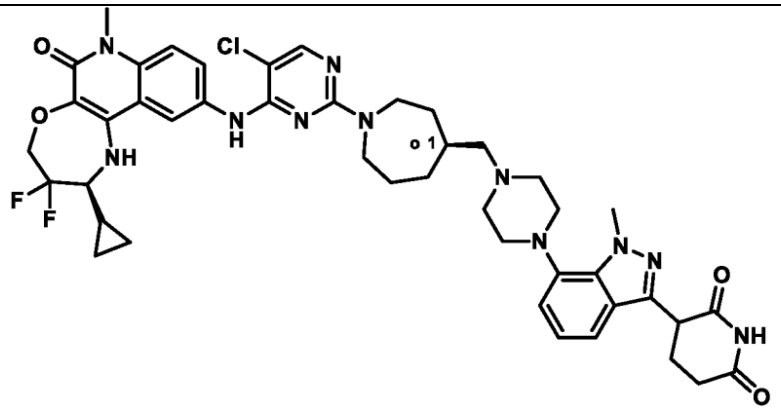
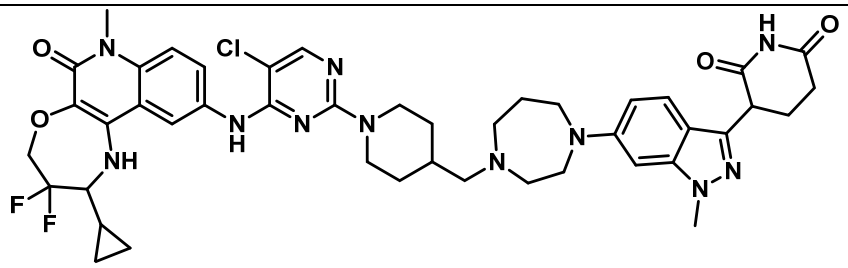
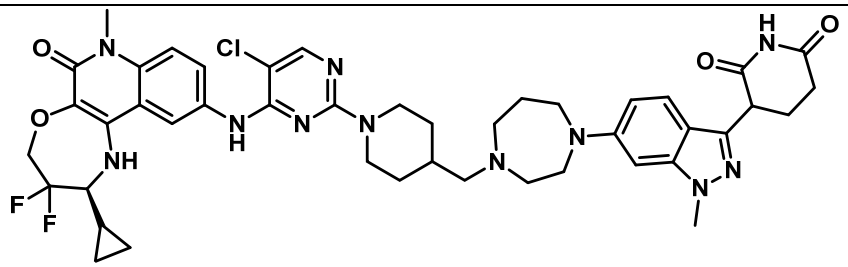
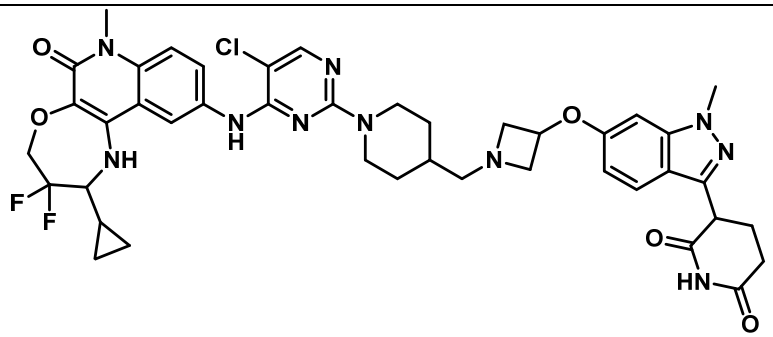
| | |
|---|---|
| **559b** |  |
| **560** |  |
| **560a** |  |
| **560b** |  |

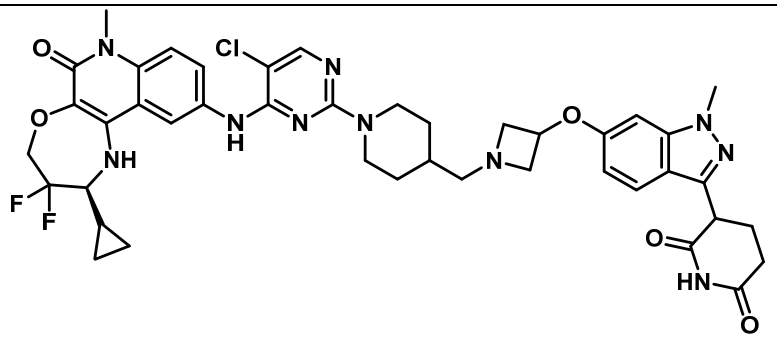
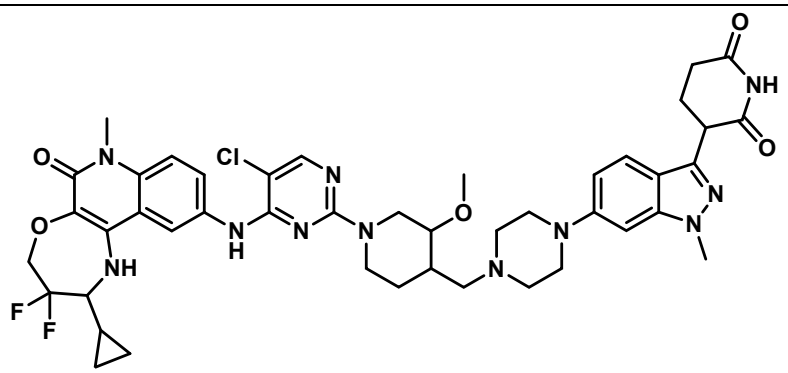
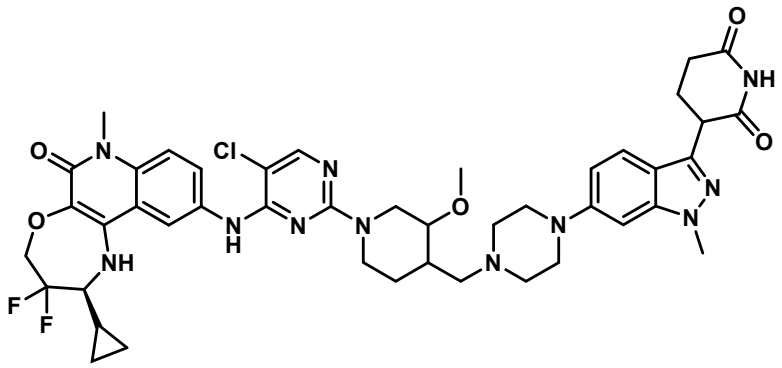
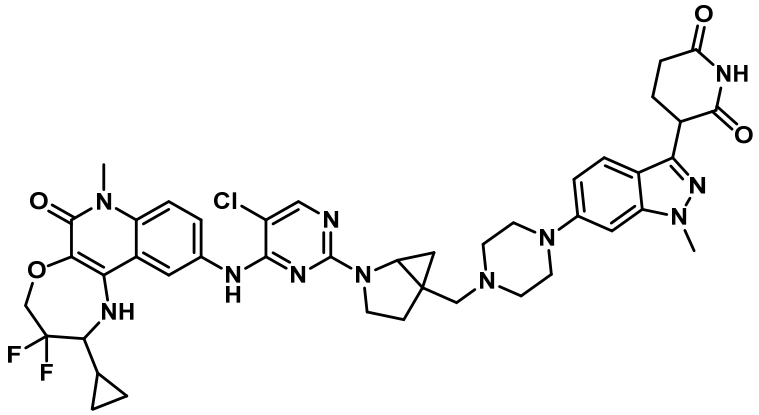
| | |
|---|---|
| **561** |  |
| **561a** |  |
| **562** |  |
| **562a** |  |

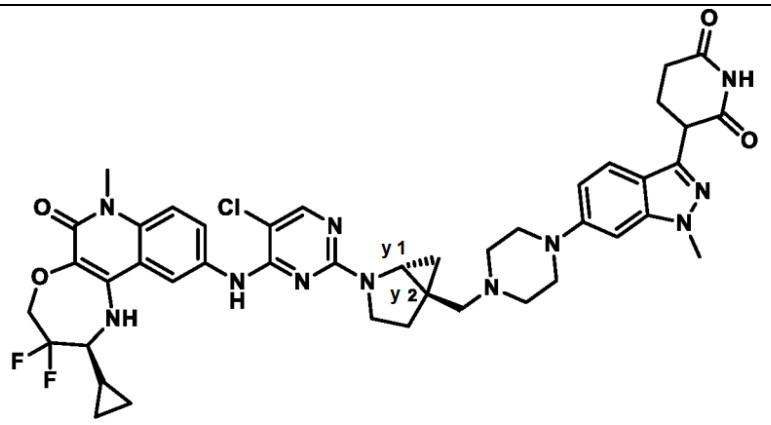
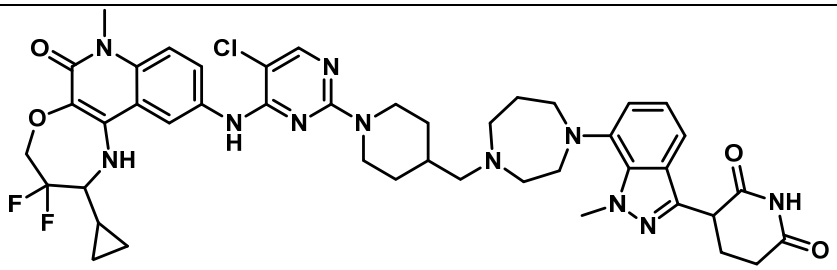
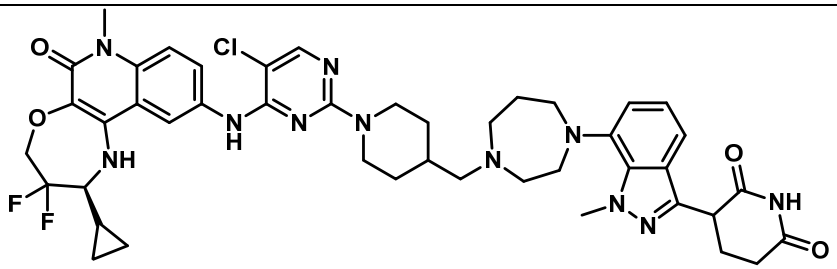
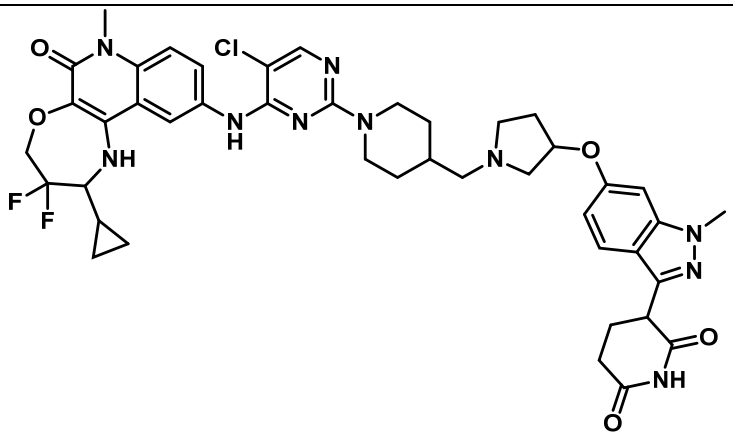
| | |
|---|---|
| **563** |  |
| **563a** |  |
| **563b** |  |
| **564** |  |

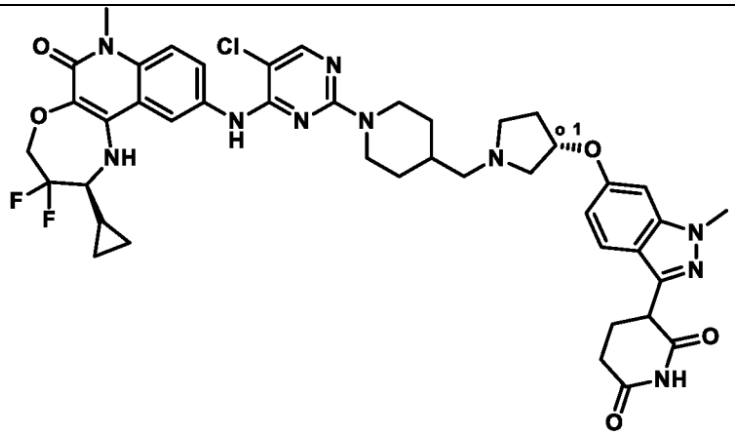
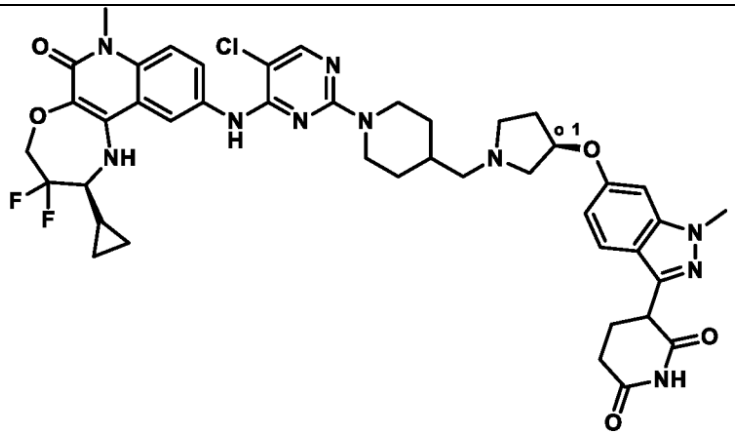
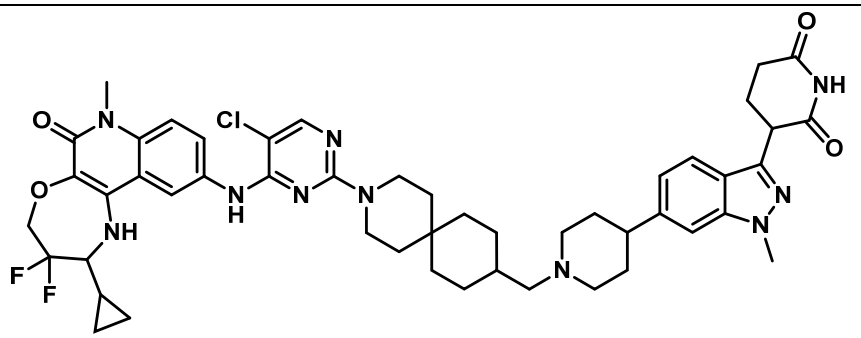
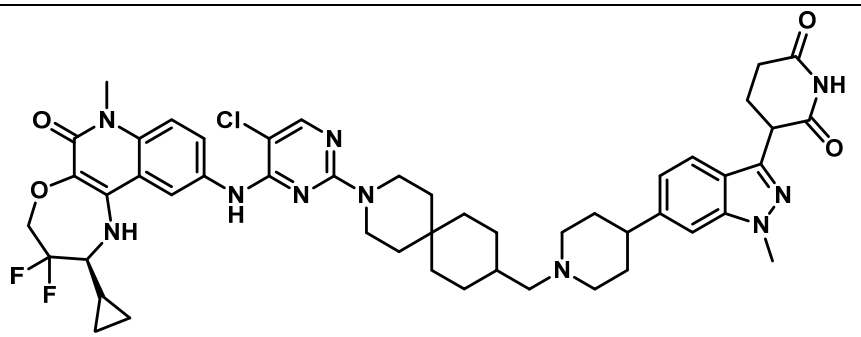
| | |
|---|---|
| **564a** |  |
| **565** |  |
| **565a** |  |
| **566** |  |

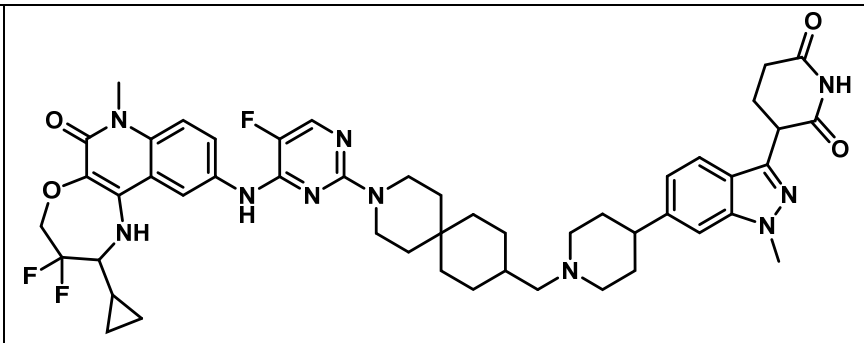
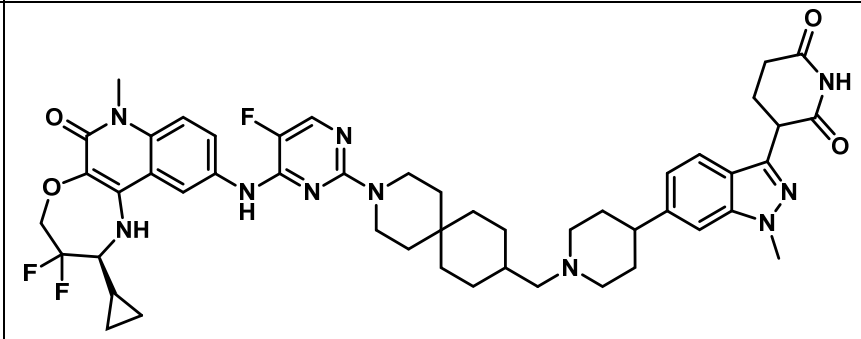
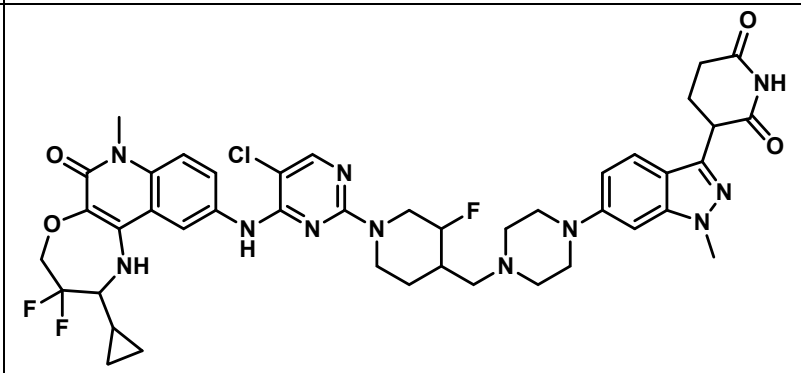
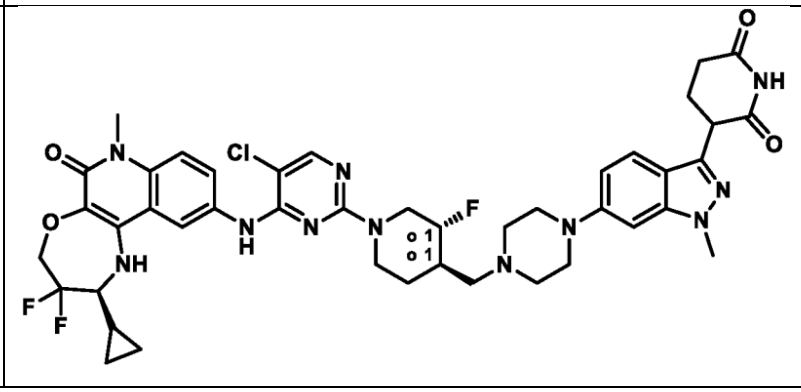
| | |
|---|---|
| **566a** |  |
| **568** |  |
| **568a** |  |

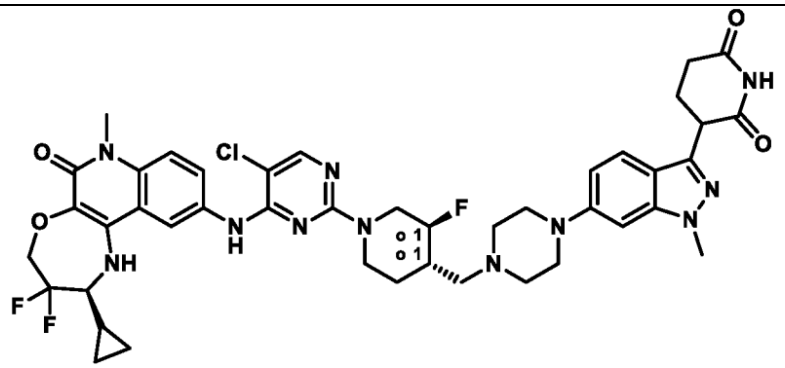
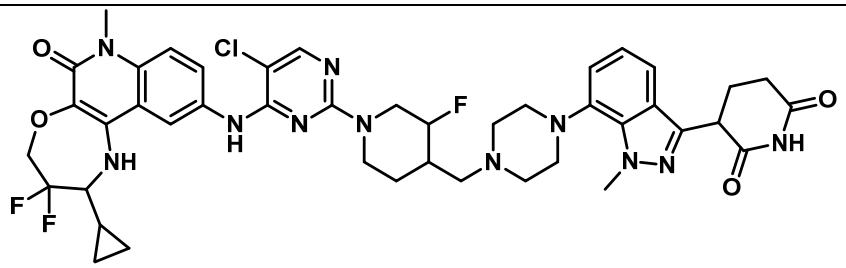
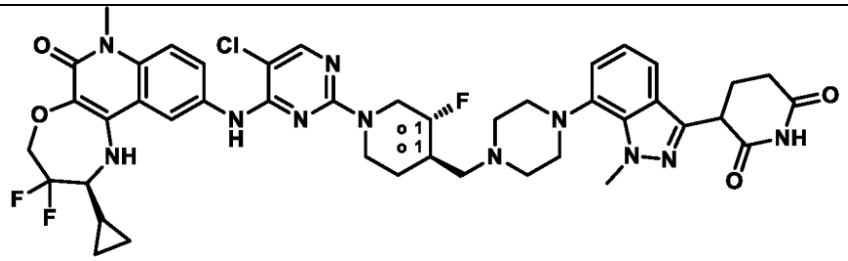
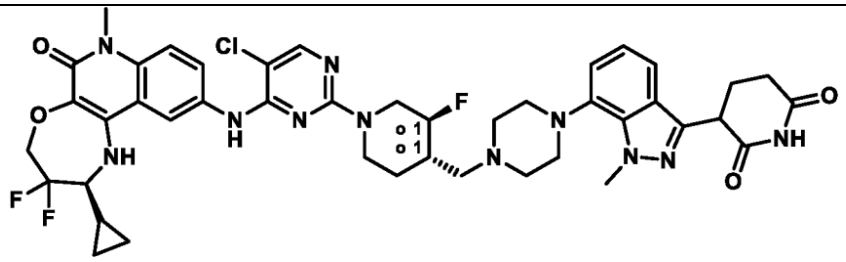
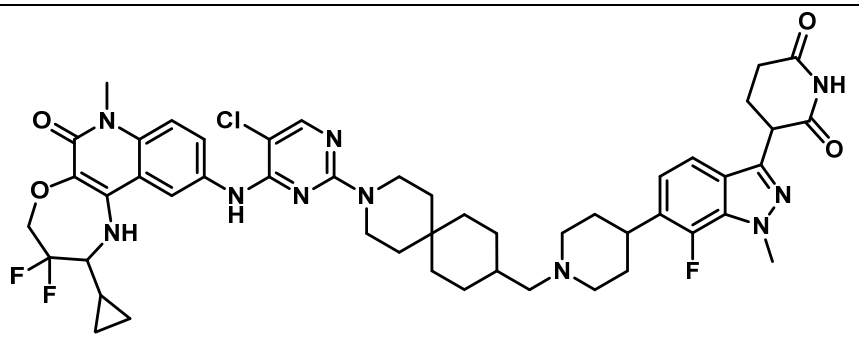
| | |
|---|---|
| **568b** |  |
| **569** |  |
| **569a** |  |
| **570** |  |

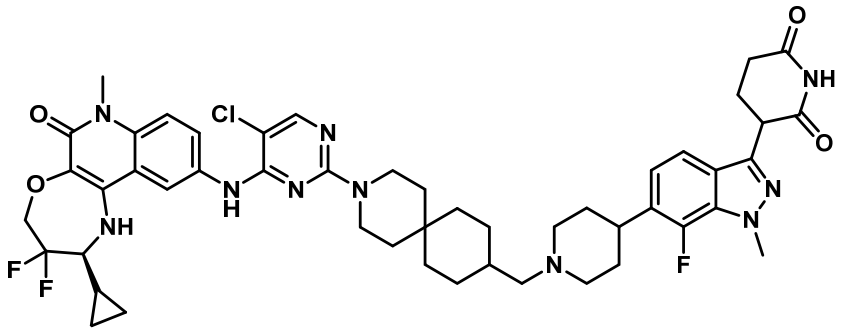
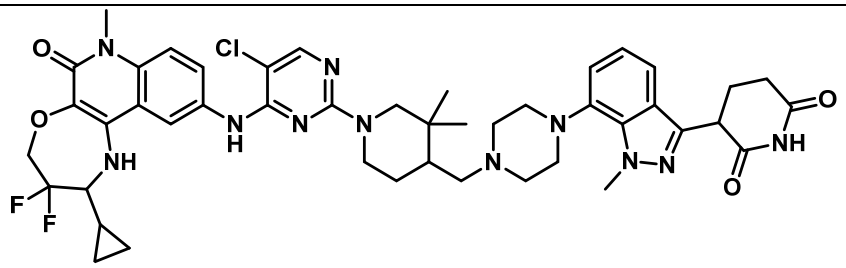
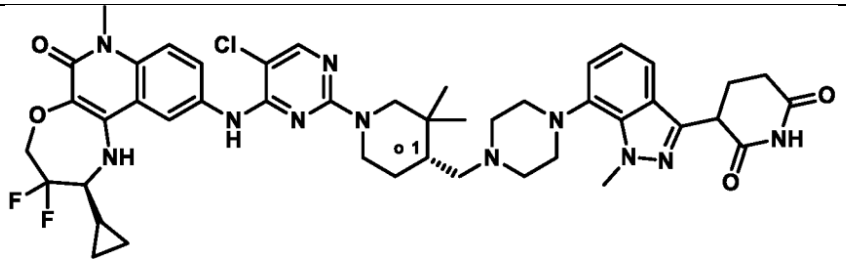
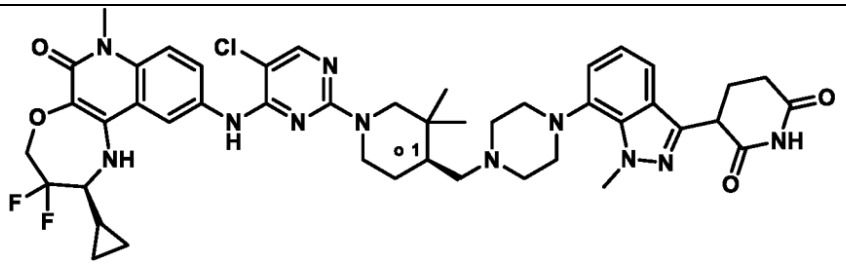
| | |
|---|---|
| **570a** |  |
| **572** |  |
| **572a** |  |
| **573** |  |

| | |
|---|---|
| **573a** |  |
| **574** |  |
| **574a** |  |
| **575** |  |

| | |
|---|---|
| **575a** |  |
| **575b** |  |
| **576** |  |
| **576a** |  |

| | |
|---|---|
| **577** |  |
| **577a** |  |
| **578** |  |
| **578a** |  |

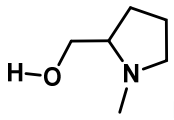
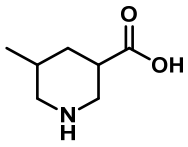
| | |
|---|---|
| **578b** |  |
| **579** |  |
| **579a** |  |
| **579b** |  |
| **581** |  |

| | |
|---|---|
| **581a** |  |
| **582** |  |
| **582a** |  |
| **582b** |  |

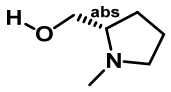
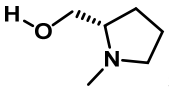
**Nota:**

En determinados compuestos de la **Tabla C1**, uno o más centros estereogénicos se representan con la "notación estereoquímica mejorada V3000" (véase: support.collaborativedrug.com/hc/en-us/articles/360020872171-Advanced-Stereochemistry-Registration-Atropisomers-Mixtures-Unknowns-and-Non-Tetrahedral-Chirality, consultado el 23 de diciembre de 2022 y Accelrys Chemical Representation Guide, Accelrys Software Inc., 2014, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad). Usando esta

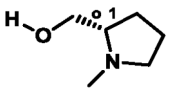
notación estereoquímica, determinados centros estereogénicos se representan con "*abs*", "*yx*" u "*ox*", en donde x es un número entero (por ejemplo, 1 o 2). Para evitar dudas, las notaciones estereoquímicas en la **Tabla C1** tienen el siguiente significado:

**(1)** Cuando un centro estereogénico (por ejemplo, un carbono estereogénico) se representa con enlaces "planos" (es decir, ninguno de los enlaces químicos en el centro estereogénico se representa con cuñas o guiones) en una fórmula estructural, cada uno de dichos centros estereogénicos puede adoptar independientemente las configuraciones **(*R*)** o **(*S*)**. Por ejemplo, la estructura  representa (***S***)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol, (***R***)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol, o una mezcla de los mismos. Como otro ejemplo no limitativo, la estructura  representa: ácido (***3S***,***5S***)-5-metilpiperidin-3-carboxílico; ácido (***3R***,***5S***)-5-metilpiperidin-3-carboxílico; ácido (***3S***,***5R***)-5-metilpiperidin-3-carboxílico; ácido (***3R***,***5R***)-5-metilpiperidin-3-carboxílico; o una mezcla de los mismos.

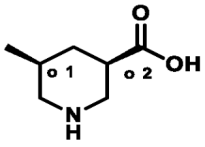
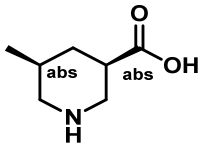
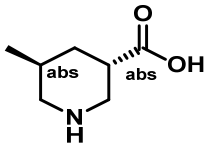
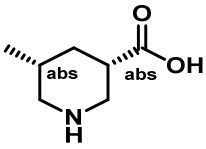
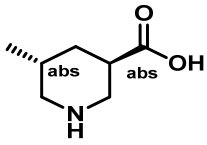
Cuando un centro estereogénico o una pluralidad de centros estereogénicos se representan con cuñas y guiones, se usan las siguientes notaciones:

**(2)** Cuando un centro estereogénico se representa con "*abs*" o cuando un centro estereogénico no se representa con una notación estereoquímica mejorada (por ejemplo, "*abs*", "*yx*" u "*ox*"), el centro estereogénico tiene la configuración absoluta como se representa en la fórmula estructural. Por ejemplo, ambas estructuras  y  se refieren a (***S***)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol.

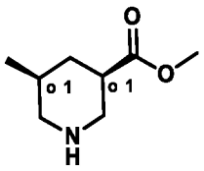
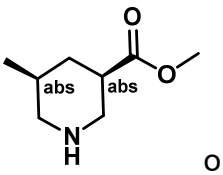
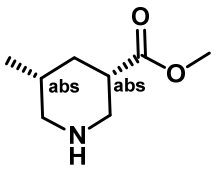
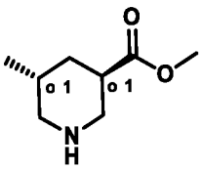
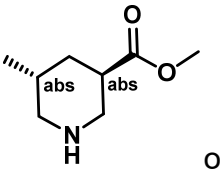
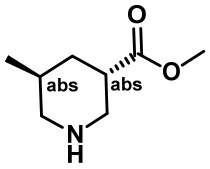
**(3)** Cuando un centro estereogénico se representa con *"ox*" en una fórmula estructural, el centro estereogénico se ha resuelto pero no se ha

determinado la configuración en el centro estereogénico. Por ejemplo, la estructura  se refiere a un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en (***S***)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol y (***R***)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol.

**(4)** Cuando dos o más centros estereogénicos se representan con "*ox*" en una fórmula estructural, cada uno de estos centros estereogénicos se ha resuelto pero no se han determinado las configuraciones en dichos centros estereogénicos. Específicamente:

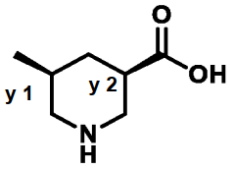
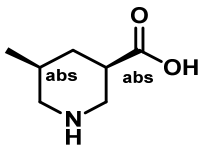
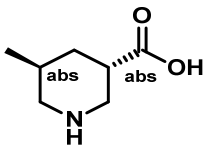
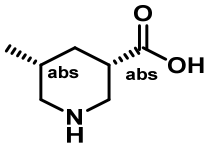
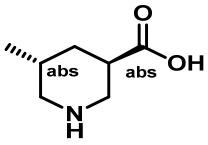
**a.** Para cualquier par de centros estereogénicos representado con "*ox*" en una fórmula estructural, cuando las partes numéricas en la notación son diferentes (por ejemplo, dos centros estereogénicos representados con *"o1"* y *"o2"*, respectivamente), cada centro estereogénico se define independientemente de acuerdo con el punto **(3)** (véase anteriormente). Por ejemplo, la estructura  se refiere a un estereoisómero seleccionado del grupo que consiste en:  ,  ,  y  .

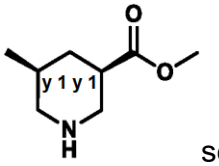
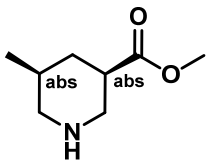
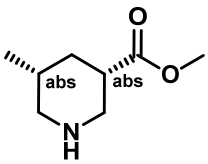
**b.** Para cualquier par de centros estereogénicos representado con "*ox"* en una fórmula estructural, cuando la parte numérica en la notación es idéntica (por ejemplo, dos centros estereogénicos representados cada uno con *"o1"*), la fórmula estructural se refiere a un estereoisómero que tiene la estereoquímica relativa en estos centros estereogénicos como se representa en la fórmula estructural, pero no se han determinado las configuraciones absolutas de estos

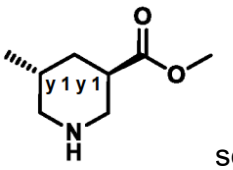
centros estereogénicos. Por ejemplo, la estructura  se refiere a uno de los dos estereoisómeros *"sin"*:  o  . Como otro ejemplo, la estructura  se refiere a uno de los estereoisómeros *"anti"*:  o  .

**(5)** Cuando dos o más centros estereogénicos se representan con *"yx"* en una fórmula estructural, la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros que difieren en la configuración en dichos centros estereogénicos. Específicamente:

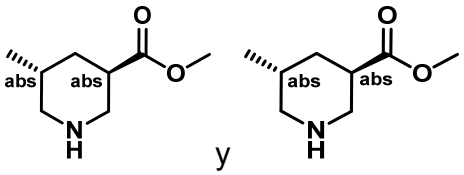
**a.** Para cualquier par de centros estereogénicos representado con "*yx*" en una fórmula estructural, cuando las partes numéricas en la notación son diferentes (por ejemplo, dos centros estereogénicos representados con *"y1"* y *"y2"*, respectivamente), la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros en estos dos centros estereogénicos, en donde la configuración en cada centro estereogénico puede variar independientemente uno del otro. Por

ejemplo, la estructura  se refiere a una mezcla de cuatro estereoisómeros:  ,  ,  y  .

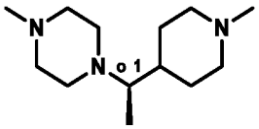
**b.** Para cualquier par de centros estereogénicos representado con "*yx*" en una fórmula estructural, cuando la parte numérica en la notación es idéntica (por ejemplo, dos centros estereogénicos representados cada uno con *"y1"*), la fórmula estructural se refiere a una mezcla de estereoisómeros en estos dos o más centros estereogénicos, en donde las configuraciones relativas son como se representan en la fórmula estructural. Por ejemplo, la estructura  se refiere a una mezcla de estereoisómeros *"sin"*:  y  . Como otro ejemplo, la estructura




se refiere a una mezcla de estereoisómeros *"anti"*:




.

Por ejemplo, para determinados compuestos de la **Tabla C1**, cuando un centro estereogénico se representa con *"o1"* en una fórmula estructural, el centro estereogénico se ha resuelto pero no se ha determinado la configuración en el centro estereogénico. Por ejemplo, 

representa (*R*)-1-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperazina o (*S*)-1-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperazina.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a**)) incluyen los compuestos: **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 186, 186a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 388, 388a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 397, 397a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 434, 434a, 435, 435a, 438, 438a, 440, 440a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 450, 450a, 452, 452a, 453, 453a, 458, 458a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 467, 467a, 469, 469a, 470, 470a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b,**

**507, 507a, 509, 509a, 510, 510a, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 540, 540a, 541, 541a, 548, 548a, 548b, 550, 550a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 561, 561a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 572, 572a, 573, 573a, 574, 574a, 576, 576a, 577, 577a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 581, 581a, 582, 582a,** y **582b**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-1**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**)) incluyen los compuestos: **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 412, 412a, 421, 421a, 422, 422a, 426, 426a, 426b, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 452, 452a, 453, 453a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 470, 470a, 472, 472a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 479, 479a, 480, 480a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 499, 499a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 510, 510a, 513, 513a, 514, 514a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 531, 531a, 533, 533a, 538, 538a, 538b, 548, 548a, 548b, 550, 550a, 554, 554a, 558, 558a, 561, 561a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 572, 572a, 574, 574a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 582, 582a,** y **582b**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-2**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-2**)) incluyen los compuestos: **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 412, 412a, 421, 421a, 426, 426a, 426b, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b,**

**452, 452a, 453, 453a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 470, 470a, 472, 472a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 479, 479a, 480, 480a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 499, 499a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 510, 510a, 513, 513a, 514, 514a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 531, 531a, 533, 533a, 538, 538a, 538b, 550, 550a, 554, 554a, 558, 558a, 561, 561a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 572, 572a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 582, 582a,** y **582b**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-3**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-3**)) incluyen los compuestos: **186, 186a, 395, 395a, 416, 416a, 419, 419a, 434, 434a, 435, 435a, 438, 438a, 440, 440a, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 450, 450a, 458, 458a, 467, 467a, 469, 469a, 473, 473a, 477, 477a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 488, 488a, 494, 494a, 498, 498a, 509, 509a, 516, 516a, 530, 530a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 565, 565a, 573, 573a, 576, 576a, 577, 577a,** y **581a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-4**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-4**)) incluyen los compuestos: **416, 416a, 440, 440a, 458, 458a, 469, 469a, 473, 473a, 494, 494a, 565, 565a, 576, 576a, 577, 577a, 581,** y **581a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-5**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-5**)) incluyen los compuestos: **397**, **397a**, **420**, **420a**, **425**, **425a**, **432**, **432a**, **532**, **532a**, **537**, **537a**, **540**, **540a**, **541** y **541a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-aa-6**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-6**)) incluyen los compuestos: **388**, **388a**, **410**, **410a**, **411**, **411a**, **428**, **428a**, **429**, **429a**, **430**, **430a**, **431**, **431a**, **552**, **552a**, **553** y **553a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b**)) incluyen los compuestos: **389, 389a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 423, 423a, 424, 424a, 447, 447a, 449, 449a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 471, 471a, 492, 492a, 501, 501a, 502, 502a, 503, 503a, 508, 508a, 518, 518a, 520, 520a, 524, 524a, 534, 534a, 534b, 535,** y **535a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-bb-1**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**)) incluyen los compuestos: **406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 423, 423a, 424, 424a, 447, 447a, 449, 449a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 471, 471a, 492, 492a, 501, 501a, 502, 502a, 508, 508a, 518, 518a, 520, 520a, 524, 524a, 534, 534a, 534b, 535,** y **535a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I-bb-2**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-2**)) incluyen los compuestos: **406, 406a, 407, 407a, 447, 447a, 449, 449a, 454, 454a, 455, 455a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 471, 471a, 492, 492a, 501, 501a, 502, 502a, 534, 534a, 534b, 535,** y **535a**, como se representan en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla C2**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**Tabla C2**

| **Compuesto N.º** | **Nombre del compuesto** |
|---|---|
| **101** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **101a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **102** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **102a** | 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **130** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **130a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **132** | 3-[7-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **132a** | 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **133** | 3-[7-[1-[[1-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **133a** | 3-(7-(1-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **170** | 1-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona |
| **170a** | (S)-1-(7-(4-((4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona |
| **186** | 3-[7-[7-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **186a** | 3-(7-(7-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **194** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **194a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **214** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **214a** | 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **214b** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **374** | 4-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona |
| **374a** | 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **375** | 4-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona |
| **375a** | 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona |
| **379** | 3-[6-[4-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **379a** | 3-(6-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **379b** | 3-(6-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **380** | 3-[7-[4-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **380a** | 3-(7-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **380b** | 3-(7-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **381** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **381a** | 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **381b** | 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **382** | 3-[6-[4-[[4-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **382a** | 3-(6-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **383** | 3-[7-[4-[[4-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **383a** | 3-(7-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **384** | 3-[7-[4-[[4-[5-bromo-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **384a** | 3-(7-(4-((4-(5-bromo-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **385** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **385a** | 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **386** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **386a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **387** | 3-[3-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carbonil]fenil]piperidin-2,6-diona |
| **387a** | 3-(3-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona |
| **388** | 3-[7-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]azetidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **388a** | 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **389** | 3-[6-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-piperidil]metilamino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **389a** | 3-(6-((((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **390** | 3-[6-[[4-[[[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]amino]metil]ciclohexil]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **390a** | 3-(6-(((1s,4r)-4-(((5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **391** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **391a** | 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **392** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **392a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **393** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **393a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **394** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **394a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **395** | 3-[7-[4-[[8-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **395a** | 3-(7-(4-((8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **396** | 3-[6-[8-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **396a** | 3-(6-(6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **397** | 3-[7-[4-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **397a** | 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **398** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **398a** | 3-(7-(4-(((2S,6R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **399** | 3-[7-[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-8-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **399a** | 3-(7-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **400** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **400a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **401** | 3-[6-[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-8-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **401a** | 3-(6-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **402** | 3-[7-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **402a** | 3-(7-(7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **403** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **403a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **404** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **404a** | 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **405** | 3-[6-[4-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **405a** | 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **406** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **406a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **407** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **407a** | 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **408** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **408a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **409** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[4.5]decan-8-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **409a** | 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **410** | 3-[7-[4-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **410a** | 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **411** | 3-[6-[4-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **411a** | 3-(6-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **412** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **412a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **413** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **413a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **414** | 3-[6-[4-[2-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **414a** | 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **415** | 3-[7-[4-[2-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **415a** | 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **416** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **416a** | 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **417** | 3-[6-[5-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **417a** | 3-[6-[5-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **418** | 3-[7-[5-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **418a** | 3-(7-(5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **419** | 3-[7-[4-[[9-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **419a** | 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **420** | 3-[6-[4-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **420a** | 3-(6-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **421** | 3-[7-[4-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **421a** | 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **422** | 3-[7-[3-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **422a** | 3-(7-(3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **423** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisoindol-5-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **423a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **424** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisoindol-5-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **424a** | 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **425** | 3-[7-[4-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **425a** | 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **426** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **426a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **426b** | 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **427** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-1,4-diazepan-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **427a** | 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **428** | 3-[6-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **428a** | 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **429** | 3-[7-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **429a** | 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **430** | 3-[6-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **430a** | 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **431** | 3-[7-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **431a** | 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **432** | 3-[7-[4-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **432a** | 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **433** | 4-[3-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona |
| **433a** | 4-(3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona |
| **434** | 3-[7-[4-[[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **434a** | 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **435** | 3-[7-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **435a** | 3-(7-(4-(((1R,5S,6R)-3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **436** | 3-[7-[4-[[4-[4,5-dicloro-6-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **436a** | 3-(7-(4-((4-(4,5-dicloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **437** | 4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-[4-[[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-7-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitrilo |
| **437a** | 4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | (3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo |
| **438** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **438a** | 3-(6-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **439** | 3-[6-[[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **439a** | 3-(6-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **440** | 3-[7-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **440a** | 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro [1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **441** | 4-cloro-6-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-[4-[[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-7-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitrilo |
| **441a** | 4-cloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo |
| **442** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **442a** | 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **442b** | 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **443** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **443a** | 3-(6-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **443b** | 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **444** | 3-[7-[8-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **444a** | 3-(7-((1r,5s)-8-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **445** | 3-[6-[4-[[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **445a** | 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **446** | 3-[7-[4-[[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino]pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **446a** | 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **447** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **447a** | 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **448** | 3-[7-[[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **448a** | 3-(7-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **449** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **449a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **450** | 3-[7-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **450a** | 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **451** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **451a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **451b** | 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **452** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **452a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **453** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **453a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **454** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]-metil-amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **454a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **455** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]-metil-amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **455a** | 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **456** | 3-[6-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **456a** | 3-(6-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **457** | 3-[7-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **457a** | 3-(7-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **458** | 3-[6-[4-[[3-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **458a** | 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **459** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **459a** | 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **459b** | 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **460** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **460a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **460b** | 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **461** | 3-[7-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **461a** | 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **462** | 3-[7-[4-[[4-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **462a** | 3-(7-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **463** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **463a** | 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **464** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **464a** | 3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **464b** | 3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **464c** | 3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **464d** | 3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **465** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **465a** | 3-(7-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **465b** | 3-(7-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **465c** | 3-(7-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **465d** | 3-(7-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **466** | 3-[6-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **466a** | 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **466b** | 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **467** | 3-[6-[9-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **467a** | 3-(6-(9-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **468** | 3-[6-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **468a** | 3-(6-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **469** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **469a** | 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **470** | 3-[6-[4-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **470a** | 3-(6-(4-(2-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **471** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **471a** | 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **472** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **472a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **473** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **473a** | 3-(6-(4-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **474** | 3-[6-[1-[[1-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **474a** | 3-(6-(1-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **475** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **475a** | 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **475b** | 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **476** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **476a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **476b** | 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **477** | 3-[6-[4-[[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **477a** | 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **478** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]sulfonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **478a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **479** | 3-[7-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **479a** | 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **480** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **480a** | 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **481** | 3-[7-[4-[[5-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **481a** | 3-(7-(4-(((1R,4R)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **481b** | 3-(7-(4-(((1S,4S)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **482** | 3-[7-[5-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2,5- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **482a** | 3-(7-((1R,4R)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **482b** | 3-(7-((1S,4S)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **483** | 3-[7-[4-[[6-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **483a** | 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **484** | 3-[7-[4-[[4-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **484a** | 3-(7-(4-(((R)-4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **485** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **485a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **486** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **486a** | 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **486b** | 3-(6-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **486c** | 3-(6-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **486d** | 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **487** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **487a** | 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **487b** | 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **487c** | 3-(7-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **487d** | 3-(7-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **488** | 3-[7-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **488a** | 3-(7-(4-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **489** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **489a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **490** | 3-[7-[4-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **490a** | 3-(7-(4-(7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **491** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2,5-dimetil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **491a** | 3-(7-(4-(((2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **491b** | 3-(7-(4-(((2R,5S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **492** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **492a** | 3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **492b** | 3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **492c** | 3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **492d** | 3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **493** | 3-[7-[4-[[1-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **493a** | 3-(7-((S)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **493b** | 3-(7-((R)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **494** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **494a** | 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **495** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **495a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **496** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **496a** | 3-[7-[(3R)-4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **496b** | 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **497** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **497a** | 3-[7-[(3S)-4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **498** | 3-[7-[4-[[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **498a** | 3-[7-[4-[[7-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **499** | 3-[7-[4-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]etil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **499a** | 3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **499b** | 3-(7-(4-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **500** | 3-[7-[4-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-hidroxi-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **500a** | 3-[7-[4-[(1S*)-1-[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-hidroxi-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **500b** | 3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **501** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **501a** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **502** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-4-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **502a** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-4-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **503** | 3-[6-[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | 2-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **503a** | 3-[6-[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **504** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **504a** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **505** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **505a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **506** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **506a** | 3-(7-((3R,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **506b** | 3-(7-((3S,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **507** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **507a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **508** | 3-[6-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **508a** | 3-[6-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **509** | 3-[7-[6-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,6- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **509a** | 3-[7-[6-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **510** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **510a** | 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **511** | 3-[6-[4-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-hidroxi-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **511a** | 3-[6-[4-[(1S*)-1-[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-hidroxi-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **511b** | 3-[6-[4-[(1R*)-1-[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-1-hidroxi-etil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **512** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **512a** | 3-[7-[4-[[(2S)-4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **512b** | 3-[7-[4-[[(2R)-4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **513** | 3-[7-[4-[[1-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **513a** | 3-[7-[(3S)-4-[[1-[4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **514** | 3-[7-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **514a** | 3-[7-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **516** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **516a** | 3-(6-(4-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **518** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **518a** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **519** | 3-[6-[7-[[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]amino]-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **519a** | 3-[6-[7-[[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]amino]-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **520** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | 2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-metil-amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **520a** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]-metil-amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **521** | 3-[6-[4-[[4-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **521a** | 3-[6-[4-[[4-[4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **522** | 3-[6-[1-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]etil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **522a** | 3-(6-(1-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **522b** | 3-(6-(1-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **523** | 3-[6-[4-[1-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]etil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **523a** | 3-(6-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **523b** | 3-(6-(4-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **524** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **524a** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **525** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **525a** | 3-(6-(1-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **525b** | 3-(6-(1-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **525c** | 3-(6-(1-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **525d** | 3-(6-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **526** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-hidroxi-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **526a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **527** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **527a** | 3-[6-[4-[[(3S)-1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **527b** | 3-[6-[4-[[(3R)-1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **528** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]metil]-3-metil-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **528a** | 3-(6-((S)-4-(((S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **529** | 3-[6-[3-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **529a** | 3-[6-[(3R)-3-[[(2S)-4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **529b** | 3-[6-[(3S)-3-[[(2S)-4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **529c** | 3-[6-[(3R)-3-[[(2R)-4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **530** | 3-[7-[3-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **530a** | 3-[7-[3-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **531** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **531a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **532** | 3-[6-[4-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **532a** | 3-[6-[4-[4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **533** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **533a** | 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **534** | 3-[6-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **534a** | 3-[6-[[(6S*,7R*)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **534b** | 3-[6-[[(6S*,7S*)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **534c** | 3-[6-[[(6R*,7S*)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **534d** | 3-[6-[[(6R*,7R*)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **535** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-6-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **535a** | 3-[7-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]amino]-6-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **536** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **536a** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **537** | 3-[6-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **537a** | 3-[6-[1-[4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **538** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **538a** | 3-[6-[(2S,4R)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **538b** | 3-[6-[(2R,4S)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **538c** | 3-[6-[(2S,4S)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **539** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **539a** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **540** | 3-[7-[4-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **540a** | 3-[7-[4-[4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **541** | 3-[7-[1-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **541a** | 3-[7-[1-[4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **542** | 3-[6-[4-[3-[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **542a** | 3-(6-(4-((1r,3r)-3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **543** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **543a** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **544** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino]pirimidin-2-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **544a** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **545** | 3-[6-[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-8-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **545a** | 3-[6-[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-8-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **546** | 3-[6-[3-[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **546a** | 3-[6-[3-[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **547** | 3-[6-[4-[3-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **547a** | 3-(6-(4-((1r,3r)-3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **548** | 3-[6-[3-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **548a** | 3-(6-((S)-3-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **548b** | 3-[6-[(3R)-3-[[4-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **549** | 3-[7-[4-[[4-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-2-piridil]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **549a** | 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **550** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **550a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **551** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **551a** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **552** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **552a** | 3-[6-[4-[7-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **553** | 3-[7-[4-[7-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **553a** | 3-[7-[4-[7-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **554** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **554a** | 3-[6-[4-[[(3S,4S)-1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **555** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-6-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **555a** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-6-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **556** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-6-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **556a** | 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-6-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **557** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azabiciclo[4.1.0]heptan-5-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **557a** | 3-[6-[4-[[(1SR,5SR,6SR)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azabiciclo[4.1.0]heptan-5-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **558** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-metil-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **558a** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-metil-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **559** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **559a** | 3-[7-[(3S)-4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **559b** | 3-[7-[(3R)-4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **560** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **560a** | 3-[6-[(3R)-4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **560b** | 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **561** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **561a** | 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **562** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-oxo-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **562a** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-3-oxo-piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **563** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **563a** | 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **563b** | 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **564** | 3-[7-[4-[[1-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-3-metil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **564a** | 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **565** | 3-[6-[4-[[3-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **565a** | 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **566** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **566a** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **568** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]azepan-4-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **568a** | 3-[7-[4-[[(4R*)-1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il]amino]pirimidin-2-il]azepan-4-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **568b** | 3-[7-[4-[[(4S*)-1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]azepan-4-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **569** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-1,4-diazepan-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **569a** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-1,4-diazepan-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **570** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]azetidin-3-il]oxi-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **570a** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]azetidin-3-il]oxi-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **572** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-metoxi-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **572a** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3-metoxi-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **573** | 3-[6-[4-[[2-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-5-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **573a** | 3-[6-[4-[[(1RS,5SR)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-5-il]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **574** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-1,4-diazepan-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **574a** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-1,4-diazepan-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **575** | 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]oxi-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **575a** | 3-(6-(((S*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4- |

| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| | il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **575b** | 3-(6-(((R*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **576** | 3-[6-[1-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **576a** | 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **577** | 3-[6-[1-[[3-[4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **577a** | 3-(6-(1-((3-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **578** | 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

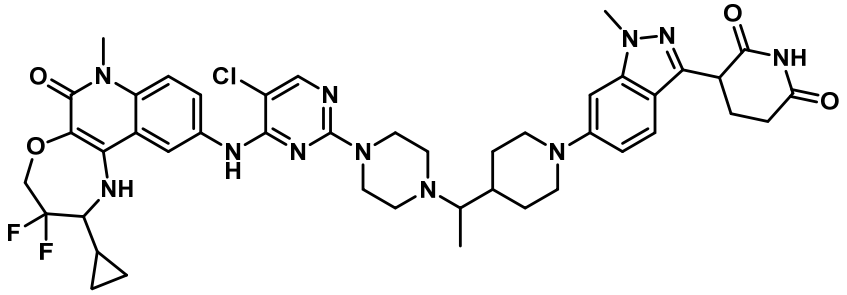
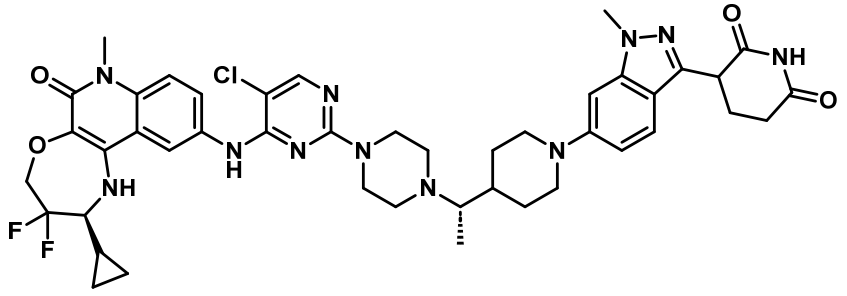
| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **578a** | 3-(6-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **578b** | 3-(6-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **579** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **579a** | 3-(7-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **579b** | 3-(7-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **581** | 3-[6-[1-[[3-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-4-piperidil]-7-fluoro-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |

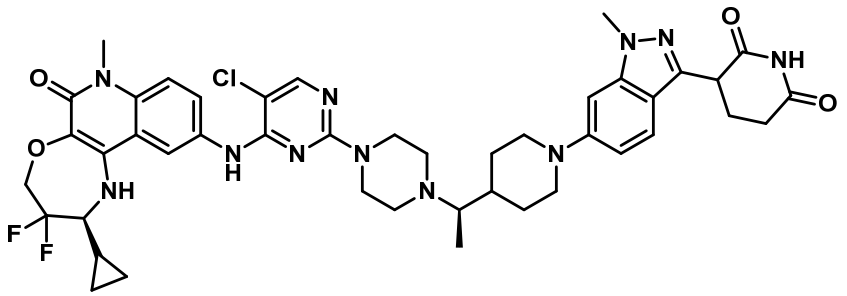
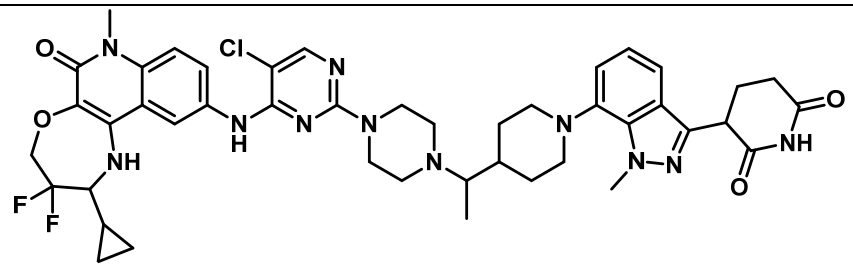
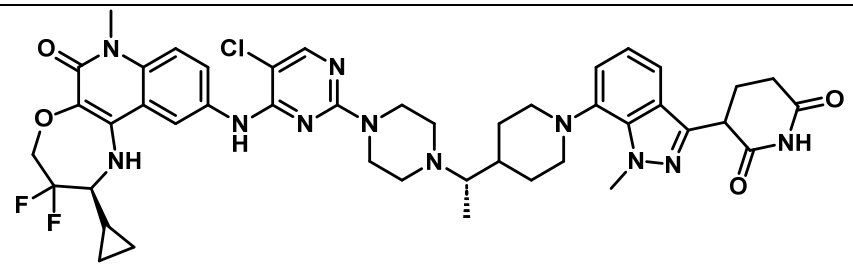
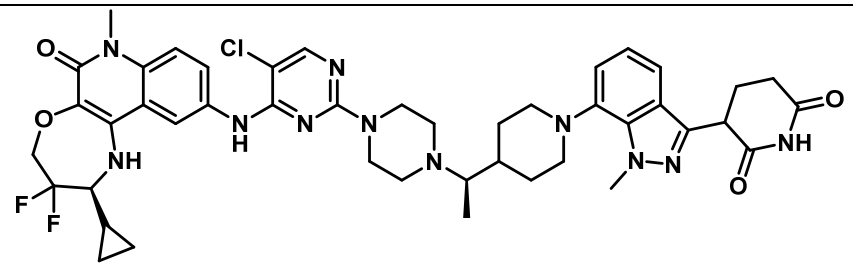
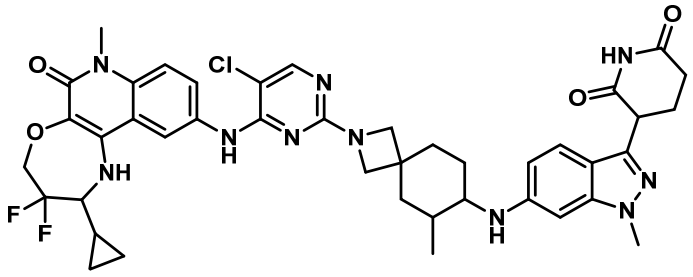
| Compuesto N.º | Nombre del compuesto |
|---|---|
| **581a** | 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **582** | 3-[7-[4-[[1-[5-cloro-4-[(2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino]pirimidin-2-il]-3,3-dimetil-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona |
| **582a** | 3-(7-(4-(((R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |
| **582b** | 3-(7-(4-(((S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona |

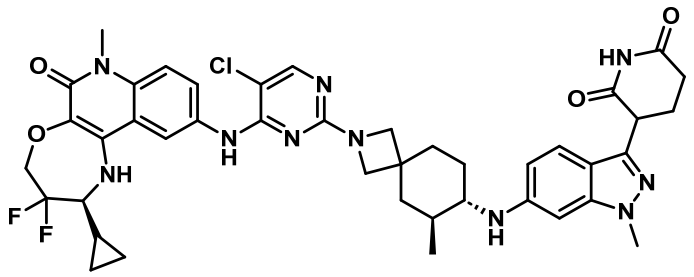
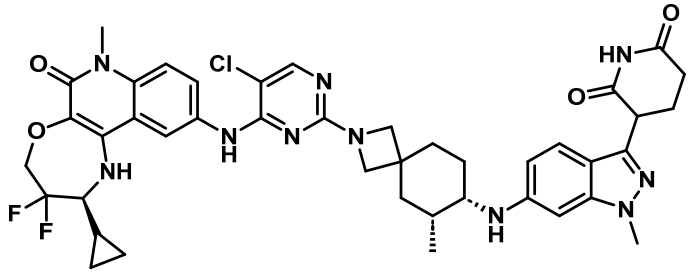
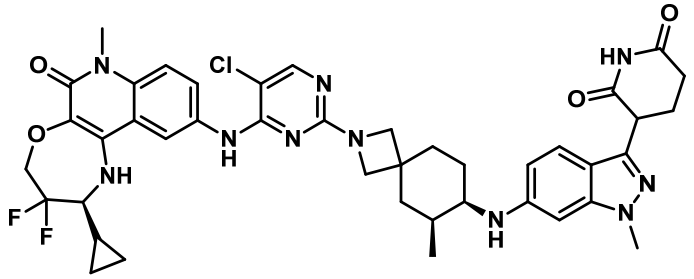
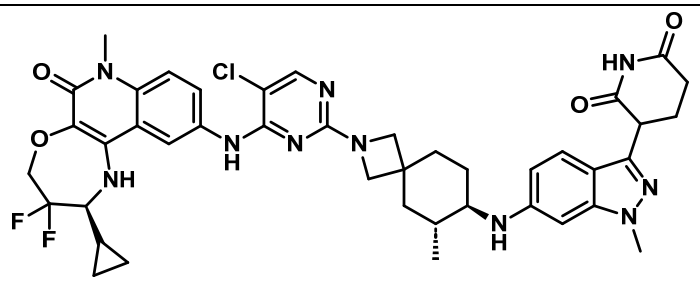
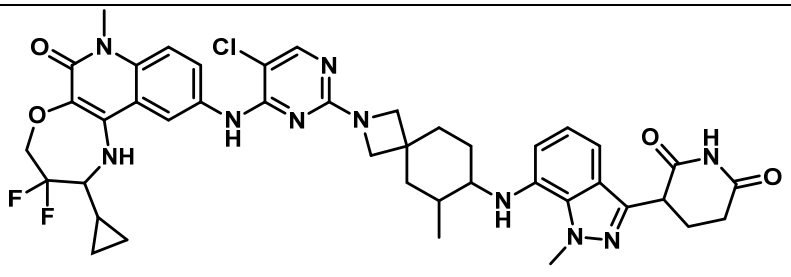
Determinados ejemplos de compuestos de Fórmula (**I**) se sintetizaron usando métodos que implican la resolución de una o más mezclas estereoisoméricas (por ejemplo, separación por SFC de estereoisómeros). En la **Tabla C1**, los centros estereogénicos resueltos en estos compuestos se marcan con las notaciones estereoquímicas mejoradas "*o1*" y/u "*o2*". En algunos casos, las resoluciones estereoisoméricas se realizaron durante la última etapa de la síntesis, proporcionando de este modo los estereoisómeros individuales de los compuestos de Fórmula (**I**). Como alternativa, en algunos otros casos, las resoluciones se realizaron en un intermedio o material de partida, en donde cada uno de los estereoisómeros constituyentes del intermedio o material de partida se podría

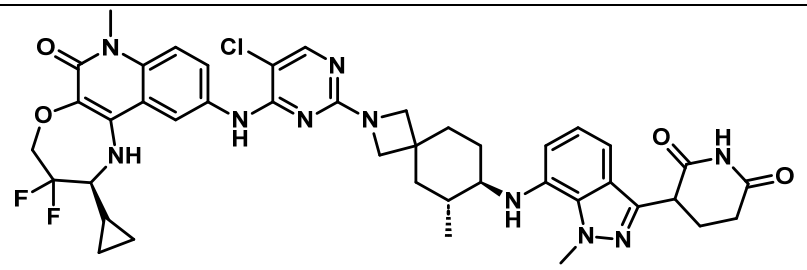
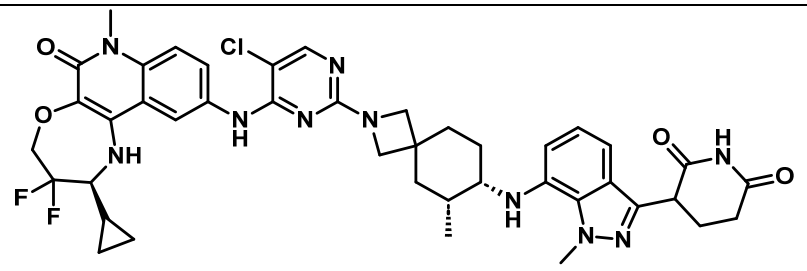
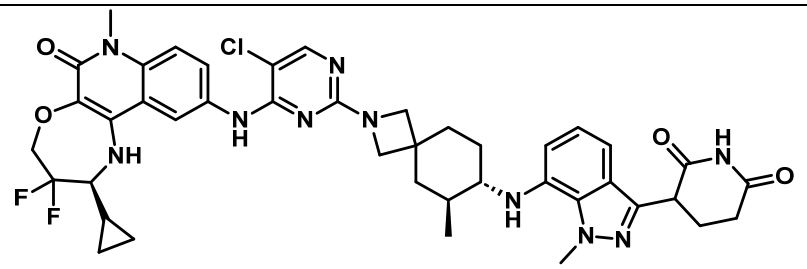
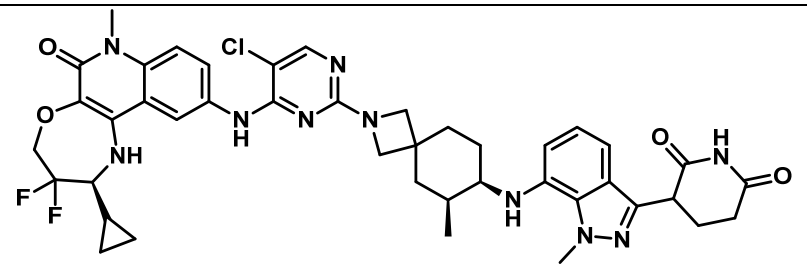
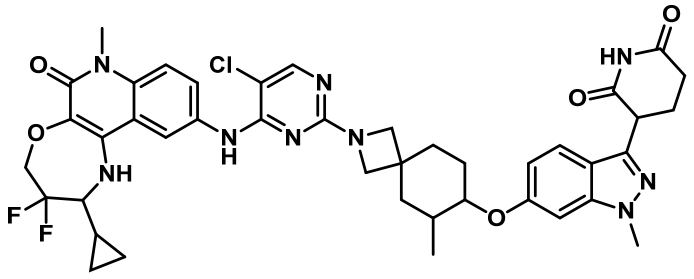
someter por separado a las etapas posteriores de la síntesis para proporcionar los respectivos compuestos de Fórmula (**I**) como estereoisómeros separados. Se divulgan métodos de resolución y la correlación entre los intermedios resueltos y los compuestos de Fórmula (**I**) en los ejemplos del presente documento y en la **Tabla P1**. Un experto en la técnica entendería que, con cualquiera de los enfoques de resolución estereoisomérica, se proporcionan estereoisómeros que tienen configuraciones tanto (*R*) como (*S*) en un centro estereogénico resuelto. Véase la **Tabla C3**, en donde los compuestos de la **Tabla C1** cuyos estereocentros contienen las notaciones estereoquímicas *o1* y/u *o2* se proporcionan en forma no estereogénica, seguidos de los respectivos estereoisómeros que tienen las configuraciones *(R)* y *(S)*.

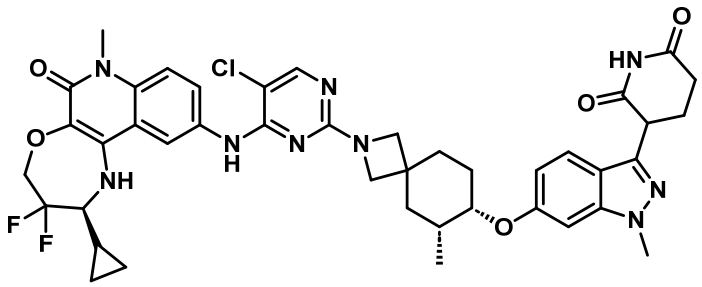
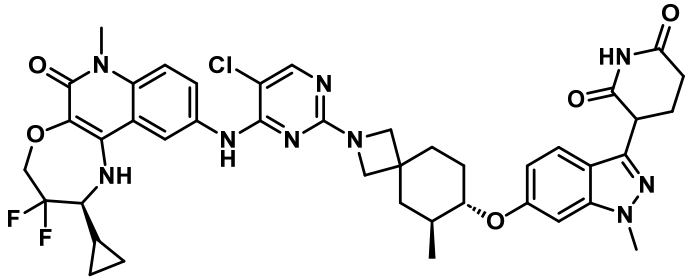
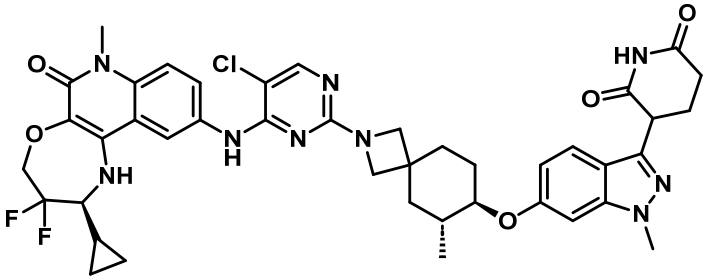
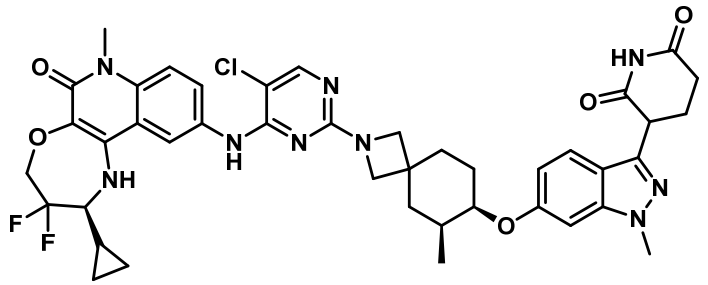
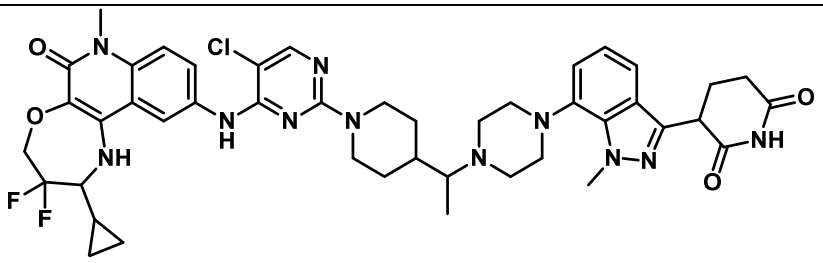
**Tabla C3**

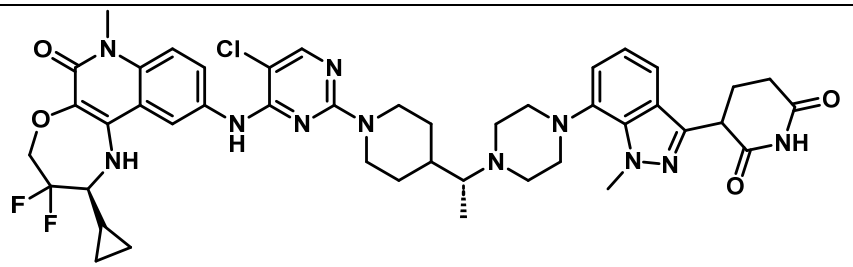
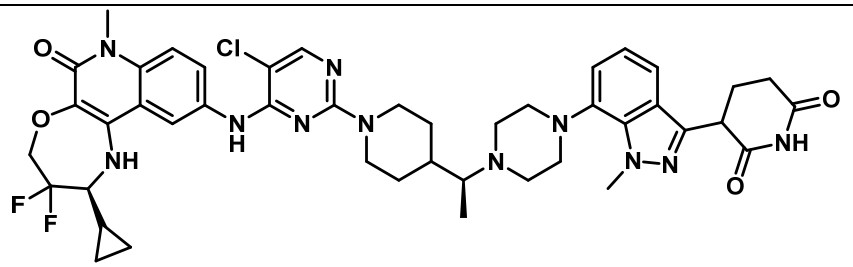
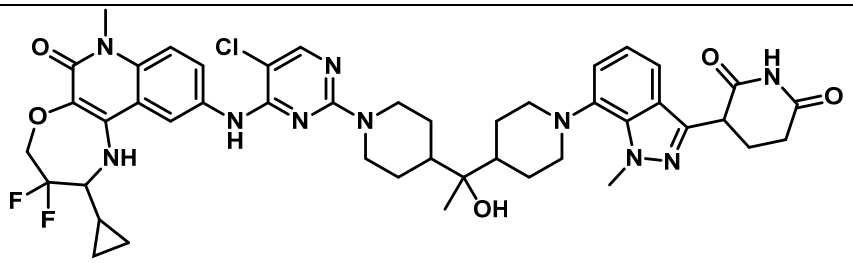
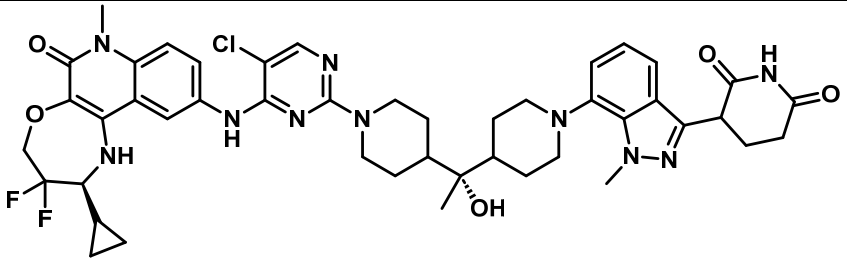
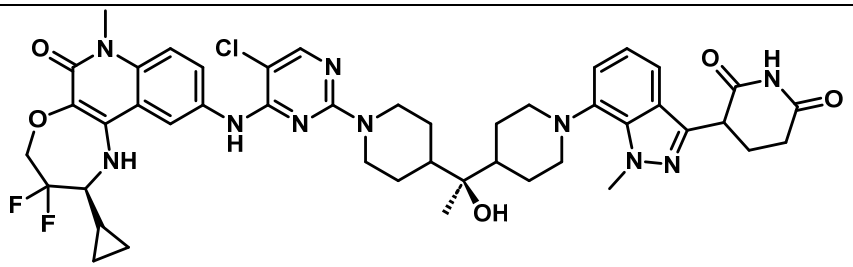
| N.º | Estructura del compuesto |
|---|---|
| **379** |  |
| |  |

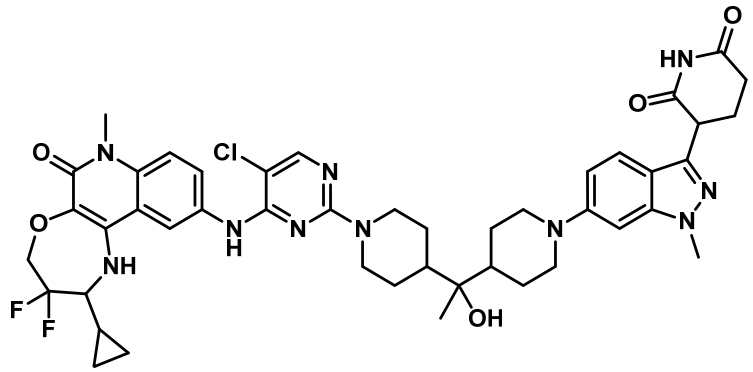
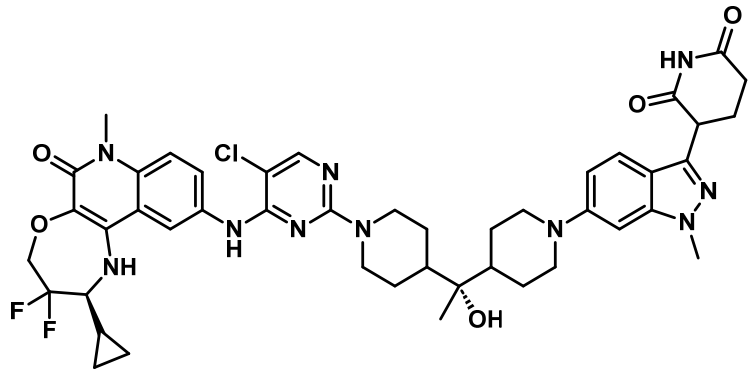
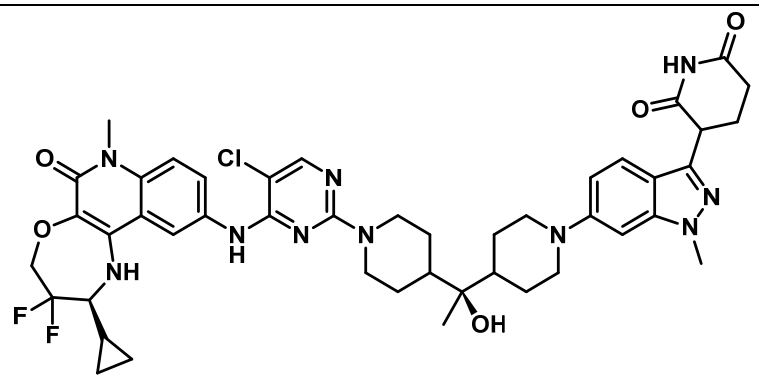
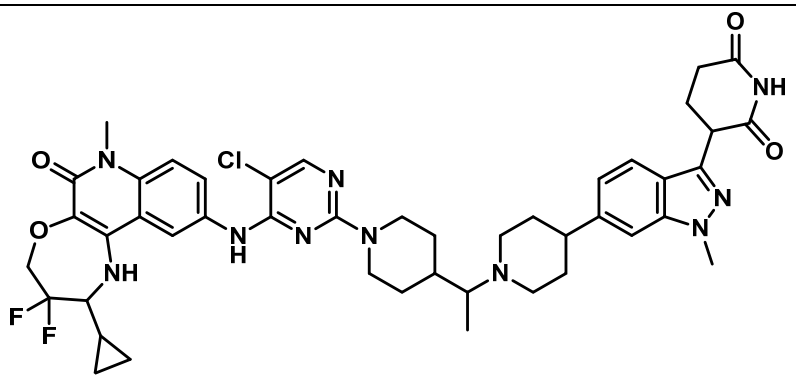
| | |
|---|---|
| |  |
| **380** |  |
| |  |
| |  |
| **464** |  |

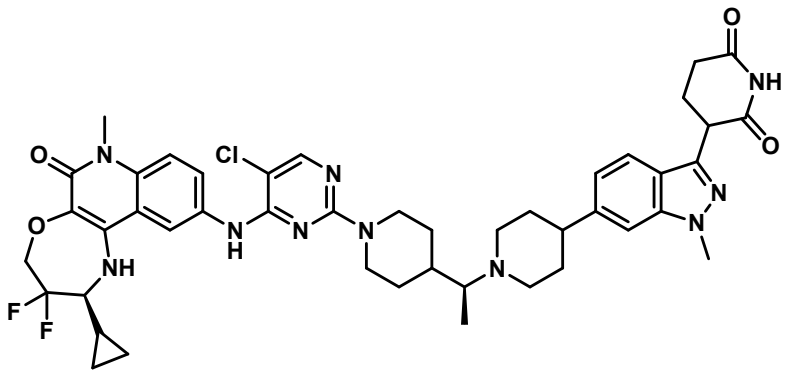
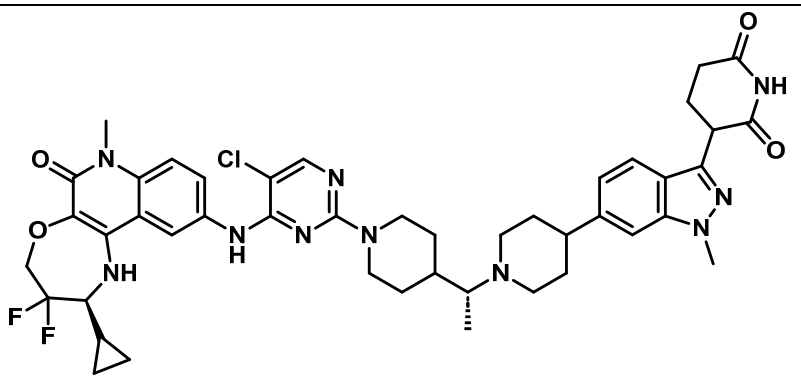
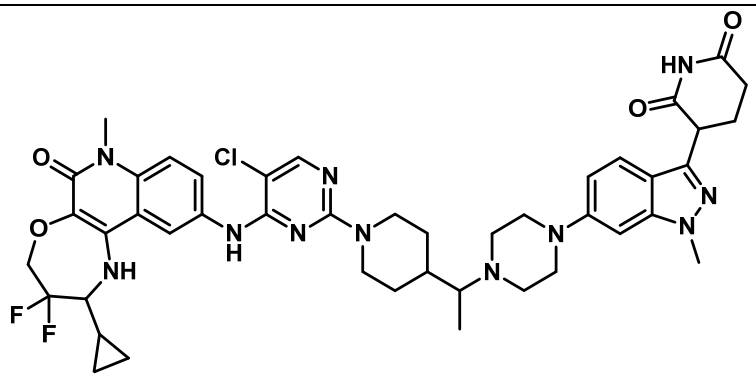
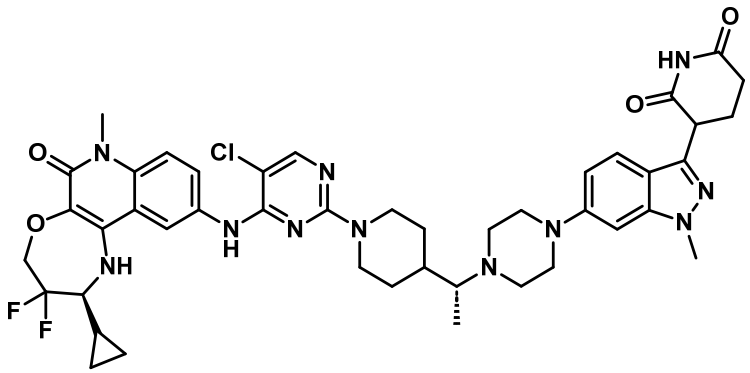
| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| |  |
| |  |
| **465** |  |

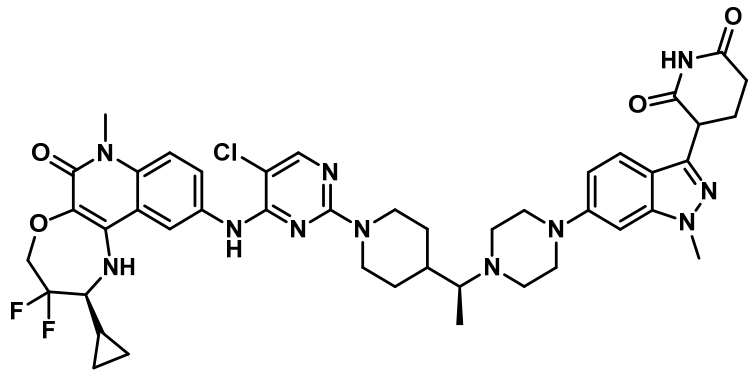
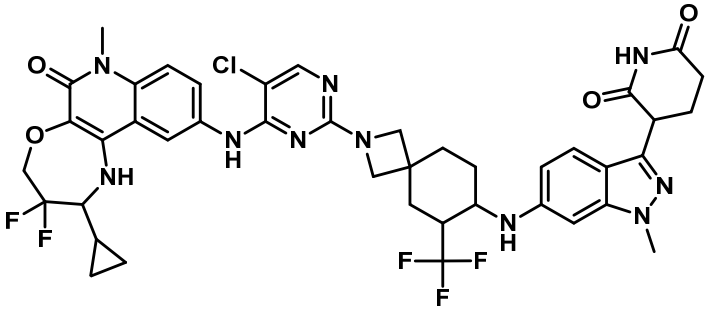
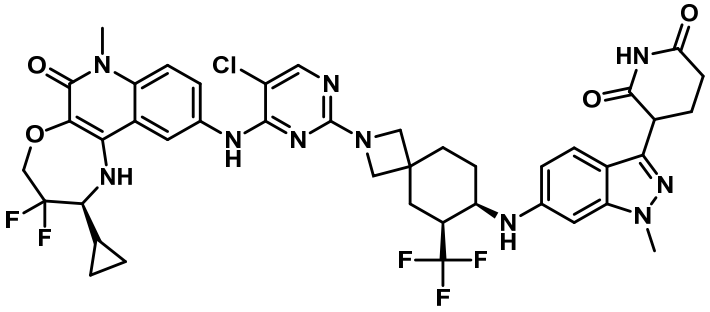
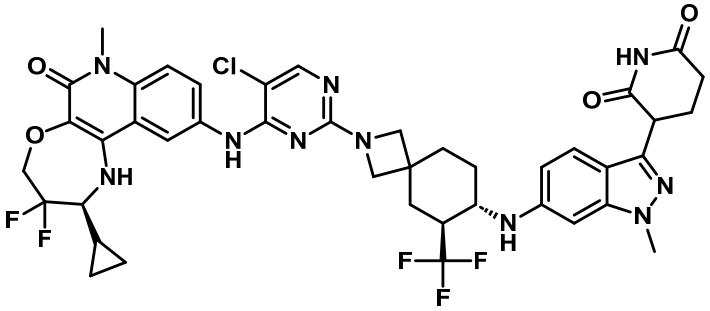
| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| |  |
| |  |
| **492** |  |

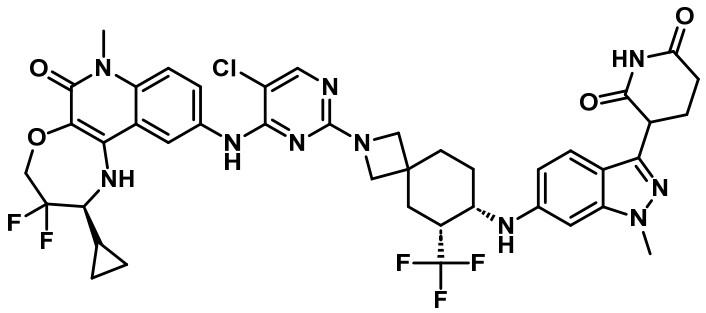
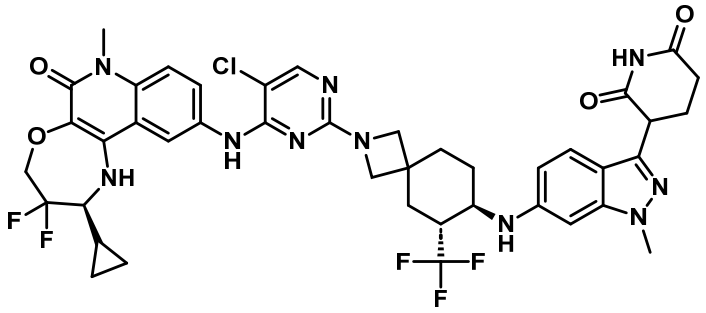
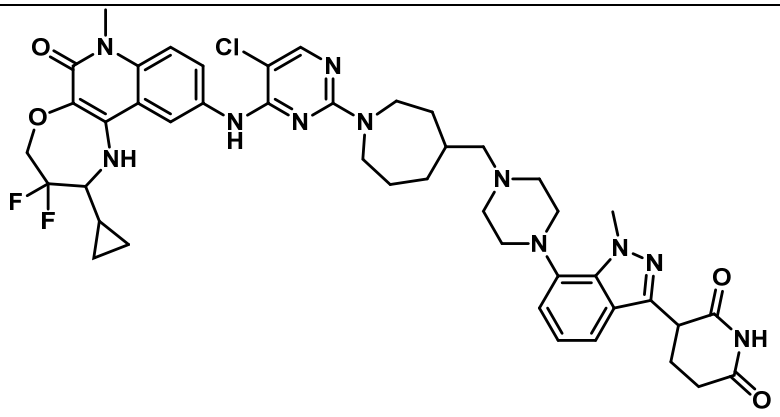
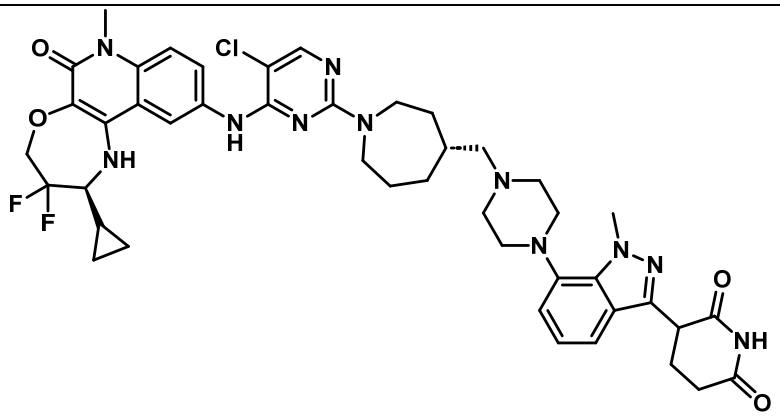
| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| |  |
| |  |
| **499** |  |

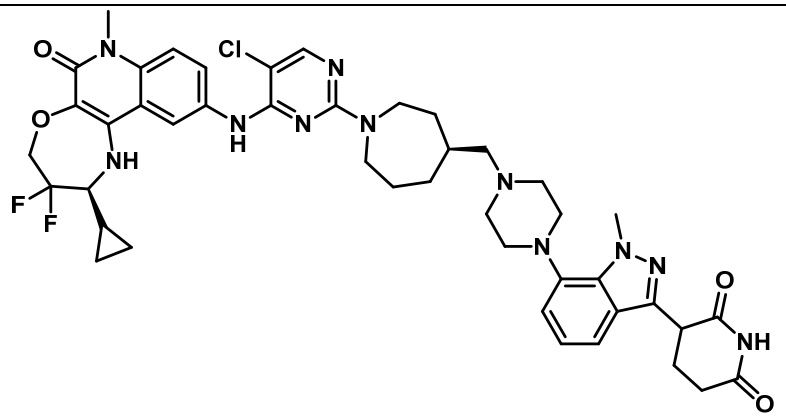
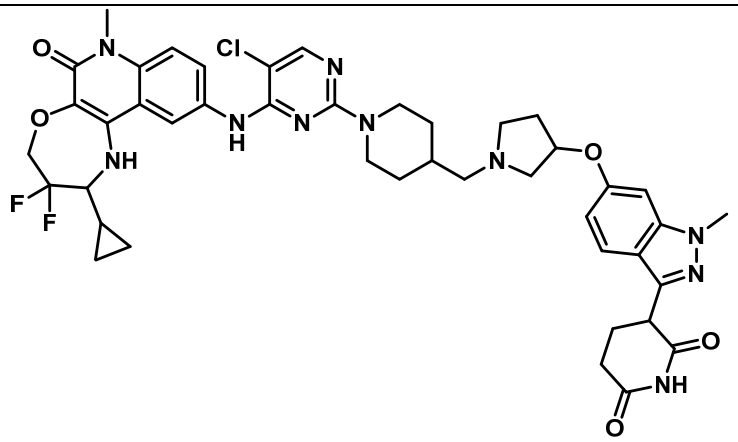
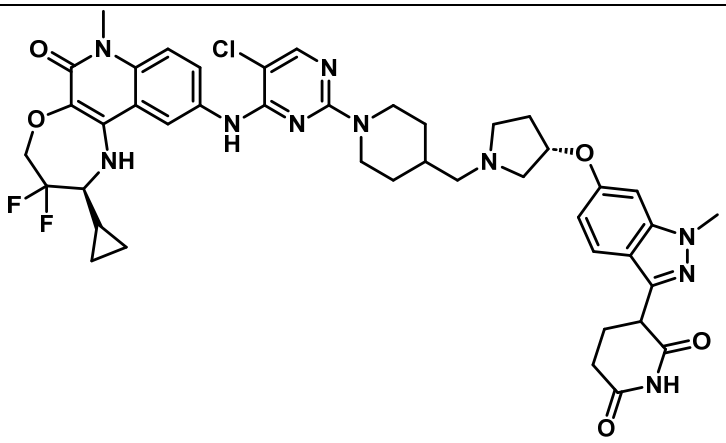
| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| **500** |  |
| |  |
| |  |

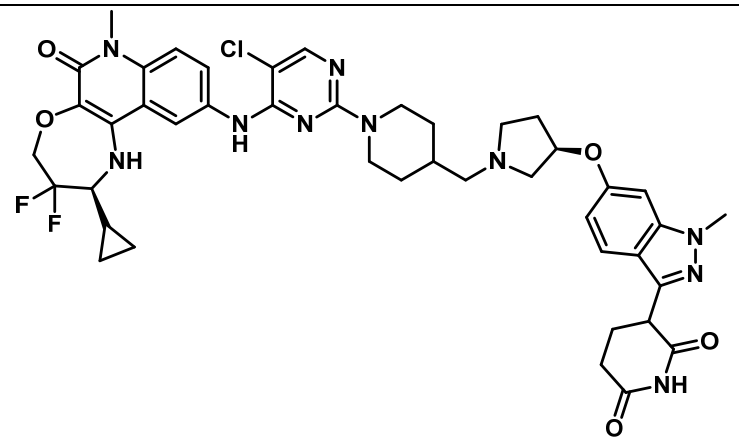
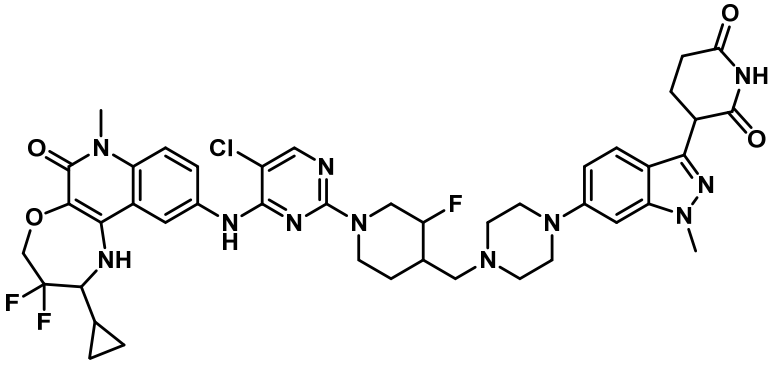
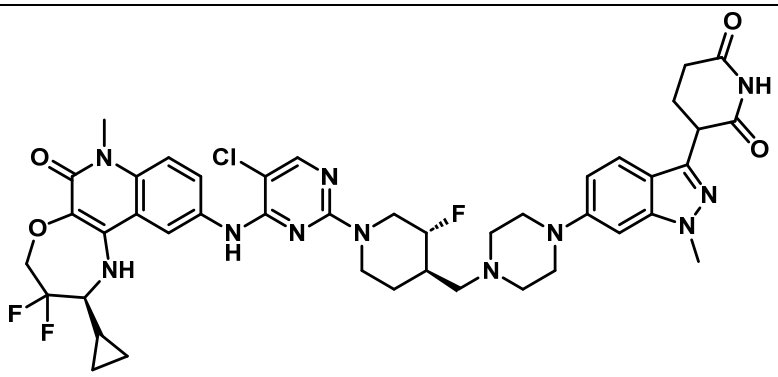
| | |
|---|---|
| **511** |  |
| |  |
| |  |
| **522** |  |

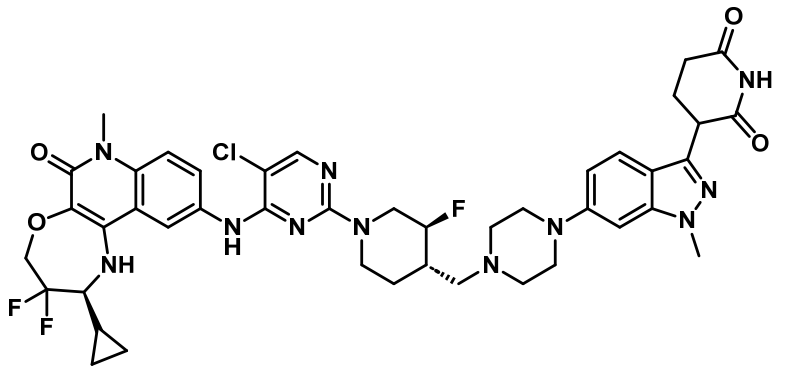
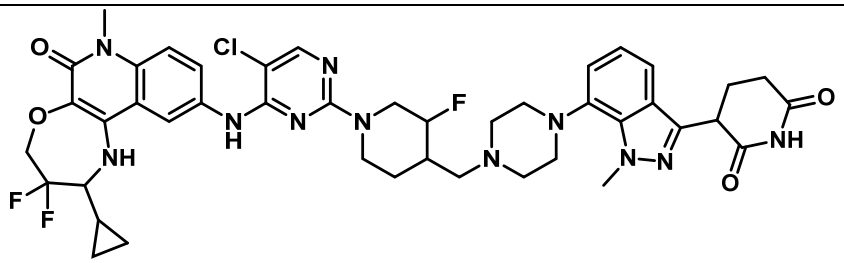
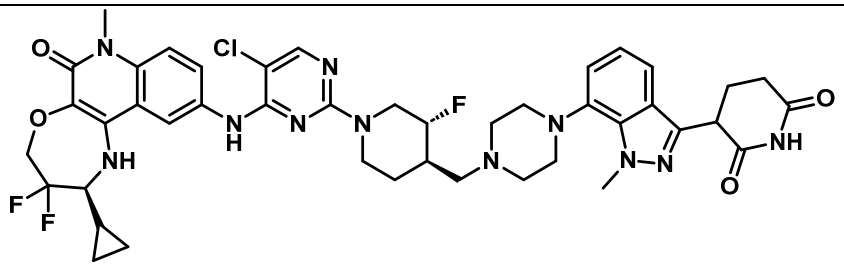
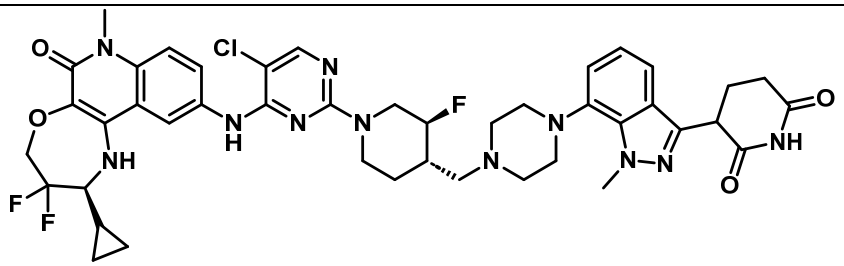
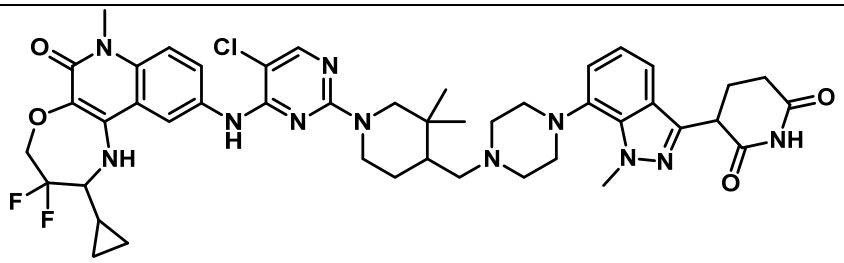
| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| **523** |  |
| |  |

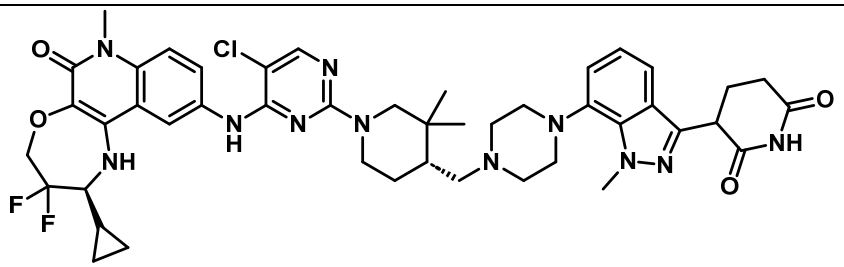
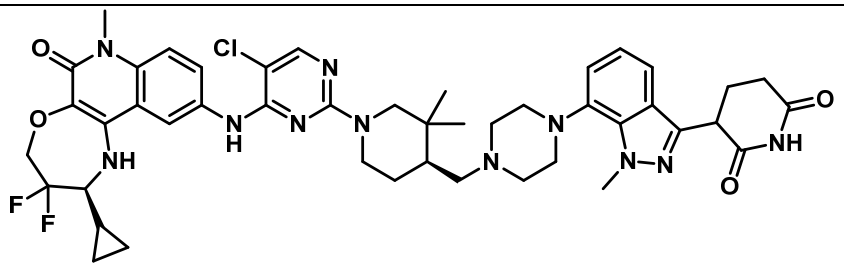
| | |
|---|---|
| |  |
| **534** |  |
| |  |
| |  |

| | |
|---|---|
| |  |
| |  |
| **568** |  |
| |  |

| | |
|---|---|
| |  |
| **575** |  |
| |  |

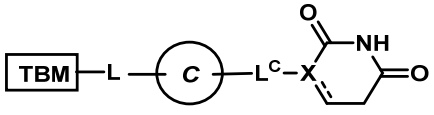
| | |
|---|---|
| |  |
| **578** |  |
| |  |

| | |
|---|---|
| |  |
| **579** |  |
| |  |
| |  |
| **582** |  |

| | |
|---|---|
| |  |
| |  |

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**I**) también incluyen los representados en la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/414,349, presentada el 7 de octubre de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/414,418, presentada el 7 de octubre de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/420,398, presentada el 28 de octubre de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/444,792, presentada el 10 de febrero de 2023; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/497,061, presentada el 19 de abril de 2023; y la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/501,080, presentada el 9 de mayo de 2023; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada **Tabla C1** se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

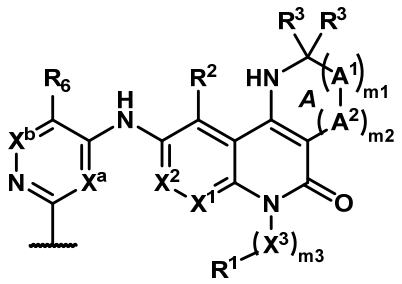
En el presente documento también se proporcionan compuestos de Fórmula (**II**):



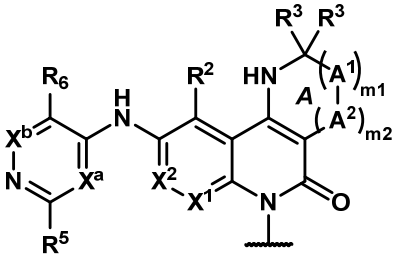
Fórmula **(II)**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo, en donde:

**TBM** se selecciona del grupo que consiste en **(T1)** y **(T2)**:



**(T1)**



**(T2)**

**$X^1$** y **$X^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N y C**$R^2$**;

cada **$R^2$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -N**$R^d$R$^e$**;

**m3** es 0, 1, 2 o 3;

cada **$X^3$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N**$R^f$**-, -C(=O)- y alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^c$**;

**$R^1$** se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, ciano y **$R^{b1}$**;

a condición de que el resto N–**$(X^3)_{m3}$-$R^1$** no contenga ningún enlace O-O, N-O o N-halo;

**m1** es 1, 2 o 3, y **m2** es 0 o 1, en donde **m1** + **m2** es 2 o 3;

cada **$A^1$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $CH_2$, CH**$R^4$**, C**$R^4R^4$**, O, -N**$R^d$**-, C(=O) y $S(O)_{0-2}$;

**$A^2$** se selecciona del grupo que consiste en: O, -N**$R^d$**-, C(=O) y $S(O)_{0-2}$;

a condición de que el **Anillo A** no contenga ningún enlace O-O, N-O, S-O o $S(O)_0$-N;

cada **$R^3$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**a)** H;

**b)** alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 **$R^c$**;

**c)** C(O)O**$R^f$** o C(O)N(**$R^f$**)$_2$;

**d)** ciano; y

**e)** **$R^b$**;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; o

un par de $\mathbf{R^3}$ o un par de $\mathbf{R^4}$, tomados junto con el uno o más átomos de carbono que los conectan, forman un anillo de cicloalquilo $C_{3-6}$ o un anillo de heterociclilo de 4-6 miembros, en donde el anillo de cicloalquilo $C_{3-6}$ o el anillo de heterociclilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{X^a}$ se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

$\mathbf{X^b}$ se selecciona del grupo que consiste en N y C$\mathbf{R^{x1}}$;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^{x1}}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

$\mathbf{R^5}$ se selecciona del grupo que consiste en:

**a)** H;

**b)** halo;

**c)** ciano;

**d)** $NO_2$;

**e)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$ y además opcionalmente sustituido con $\mathbf{R^{b1}}$;

**f)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$ y además opcionalmente sustituido con $\mathbf{R^{b1}}$; y

**g)** $\mathbf{–L^{51}\text{-}R^{51}}$;

$\mathbf{L^{51}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, O, $S(O)_{0-2}$, C(O), C(O)O*, OC(O)*, C(O)N($\mathbf{R^f}$)*, N($\mathbf{R^f}$)C(O)*, N($\mathbf{R^f}$)C(O)N($\mathbf{R^f}$), N($\mathbf{R^f}$)C(O)O*, OC(O)N($\mathbf{R^f}$)*, $S(O)_2$N($\mathbf{R^f}$)*, N($\mathbf{R^f}$)$SO_2$* y -N($\mathbf{R^d}$)-(alquilen $C_{0-2}$)-*, en donde * representa el punto de unión a $\mathbf{R^{51}}$ y la porción alquileno $C_{0-2}$ de -N($\mathbf{R^d}$)-(alquilen $C_{0-2}$)-* está opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo $C_{1-3}$ y halo;

$\mathbf{R^{51}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

**a)** H;

**b)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$ y además opcionalmente sustituido con $\mathbf{R^{b1}}$; y

**c)** cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo $C_{6-10}$ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

**L** es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$, $\mathbf{L^{A3}}$, y $\mathbf{L^{A4}}$, con la condición de que 1-3 apariciones de $\mathbf{L^A}$ sean $\mathbf{L^{A4}}$;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^L}-$ y $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$ y C(=O);

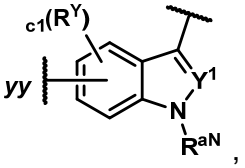
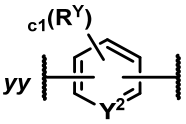
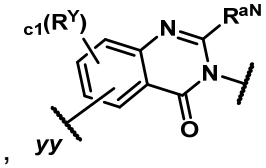
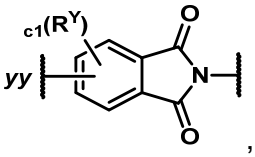
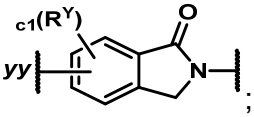
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace N-O, N-N, $N-S(O)_0$ u $O-S(O)_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, $-N\mathbf{R^dR^e}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, $\mathbf{-R^b}$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o C$\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el  es un enlace sencillo o un doble enlace;

$\mathbf{L^C}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -$CH_2$-, -CH$\mathbf{R^a}$-, -C($\mathbf{R^a}$)$_2$-, -C(=O)-, -N($\mathbf{R^d}$)- y O, con la condición de que cuando **X** es N, $\mathbf{L^C}$ es distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a **-$\mathbf{L^c}$-** a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y $\mathbf{L^C}$ es un enlace;

cada $\mathbf{R^a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

**(f)** -N$\mathbf{R^d R^e}$;

**(g)** C(=O)alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

**(m)** S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$ y -$\mathbf{R^{b1}}$, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada -$\mathbf{L^b}$- se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, -S(O)$_{0-2}$-, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -$C_{1-6}$ alcoxi, -$C_{1-6}$ haloalcoxi, -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

En la Fórmula (**II**), **L**, el **Anillo C**, $\mathbf{L^C}$ y **X** pueden ser como se definen en el presente documento para la Fórmula (**I**).

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (**II**) incluyen los representados en la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/349,415, presentada el 6 de junio de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/349,420, presentada el 6 de junio de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/356,388, presentada el 28 de junio de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/356,390, presentada el 28 de junio de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/414,409, presentada el 7 de octubre de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/414,362, presentada el 7 de octubre de 2022; la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/420,385, presentada el 28 de octubre de 2022; y la **Tabla C1** de la Solicitud Provisional de los EE. UU. con N.º de serie 63/444,769, presentada el 10 de febrero de 2023; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada **Tabla C1** se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, reducen la viabilidad celular en una estirpe celular que expresa una proteína BCL6 con una $CE_{50}$ de menos de 1 μM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas realizaciones, los compuestos reducen la viabilidad celular en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con una $CE_{50}$ de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM,

menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden reducir la viabilidad celular en una línea celular que expresa la proteína BCL6 con una $CE_{50}$ de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 nM, o de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 1 nM.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inducen la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con una $CD_{50}$ de menos de 1 μM (por ejemplo, menos de 750 nM, menos de 500 nM o menos de 200 nM). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inducen la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con una $CD_{50}$ de menos de 200 nM (por ejemplo, menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inducir la degradación de una proteína BCL6 en una línea celular que expresa la proteína BCL6 con una $CD_{50}$ de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 nM, o de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 1 nM.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inducen la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con un $Y_{mín}$ de menos del 70 % (por ejemplo, menos del 50 %, menos del 30 %, menos del 20 % o menos del 10 %). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inducen la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con un $Y_{mín}$ de menos del 50 % (por ejemplo, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 % o menos del 5 %). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inducen la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con un $Y_{mín}$ de menos del 30 % (por ejemplo, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 %). Por ejemplo, los compuestos pueden inducir la degradación de una proteína BCL6 en una estirpe celular que expresa la proteína BCL6 con un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 70 % (por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %).

En el presente documento también se proporciona una proteína BCL6 unida de forma no covalente con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-**

**aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se proporciona un complejo ternario que comprende una proteína BCL6, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una proteína CRBN o una porción de la misma.

***Definiciones químicas***

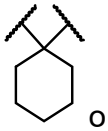
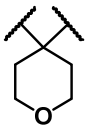
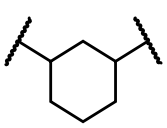
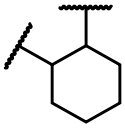
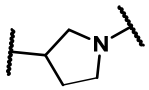
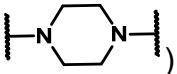
El término "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno divalente con doble enlace (es decir, "=O"). Como se usa en el presente documento, los grupos oxo están unidos a átomos de carbono para formar carbonilos.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo acíclico saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, $C_{1\text{-}10}$ indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo. El término "saturado", como se usa en este contexto, significa solo enlaces sencillos presentes entre los átomos de carbono constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se define en el presente documento.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halo seleccionado independientemente (por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$ o $-CH_2F$).

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo (por ejemplo, $-OCH_3$).

El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente (por ejemplo, $-CH_2-$). De manera similar, términos tales como "cicloalquileno" y "heterociclileno" se refieren a cicloalquilo y heterociclilo divalentes, respectivamente. Para evitar dudas, en el "cicloalquileno" y el "heterociclileno", los dos radicales pueden estar en el mismo átomo de carbono de anillo (por ejemplo, un dirradical geminal tal como  o  ) o en diferentes átomos de anillo (por ejemplo, átomos de carbono y/o nitrógeno de anillo (por ejemplo, átomos de carbono y/o nitrógeno de anillo vecinales)) (por ejemplo,  ,  ,  ,  ).

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclico que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El resto alquenilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, $C_{2-6}$ indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Los grupos alquenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclico que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El resto alquinilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, $C_{2-6}$ indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Los grupos alquinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes.

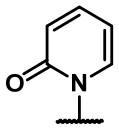
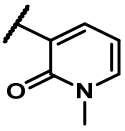
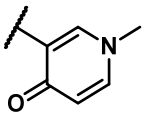
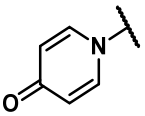
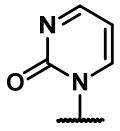
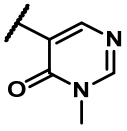
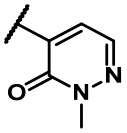
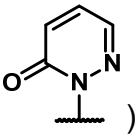
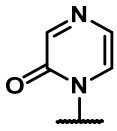
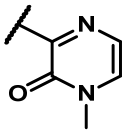
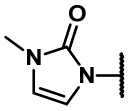
El término "arilo" se refiere a un grupo mono, bi, tri o policíclico de 6-20 carbonos en donde al menos un anillo en el sistema es aromático (por ejemplo, sistema anular aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos); y en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden

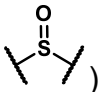
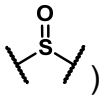
estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo mono, bi, tri o policíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen, por ejemplo, de 3 a 20 carbonos de anillo, preferentemente de 3 a 15 carbonos de anillo, y más preferentemente de 3 a 12 carbonos de anillo o 3-10 carbonos de anillo o 3-6 carbonos de anillo, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. El término "saturado", como se usa en este contexto, significa sólo enlaces sencillos presentes entre los átomos de carbono constituyentes. Los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo parcialmente insaturado puede tener cualquier grado de insaturación siempre que uno o más dobles enlaces estén presentes en el cicloalquilo, ninguno de los anillos en el sistema anular sea aromático, y el grupo cicloalquilo parcialmente insaturado no esté completamente saturado en general. Los ejemplos de cicloalquilo parcialmente insaturado incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquilo puede incluir múltiples anillos condensados y/o unidos por puente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo condensado/unido por puente incluyen: biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares. El cicloalquilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de solo un átomo). Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentilo, espiro[2.5]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[2.6]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[3.6]decilo, espiro[5.5]undecilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un grupo mono, bi, tri o policíclico que tiene 5 a 20 átomos de anillo, como alternativa 5, 6, 9, 10 o 15 átomos de anillo; en donde al menos un anillo en el sistema contiene

uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  ) y P (incluidas formas oxidadas tales como:  ) (por ejemplo, N, O y S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  )) y al menos un anillo del sistema es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contenga un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo, tetrahidroquinolinilo). En algunas realizaciones, los heteroarilo contienen 1-4 (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos de anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  ). Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolil benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiinilo, isoindolinilo y otros. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo y pirimidinilo. Con fines de claridad, heteroarilo también incluye lactamas aromáticas, ureas cíclicas aromáticas o análogos vinílogos de las mismas, en los que cada nitrógeno de anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, las tres valencias están ocupadas por sustituyentes distintos del hidrógeno), tales como uno o más de

piridona (por ejemplo,    , o  ), pirimidona (por ejemplo,  o  ), piridazinona (por ejemplo,  o  ), pirazinona (por ejemplo,  o  ) e imidazolona (por ejemplo,  ), en donde cada nitrógeno de anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, el grupo oxo (es decir, "=O") en el presente documento es una parte constituyente del anillo heteroarilo).

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular mono, bi, tri o policíclico saturado o parcialmente insaturado con 3-15 átomos de anillo (por ejemplo, sistema anular monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-15 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de O, N, S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  ) y P (incluidas formas oxidadas tales como:  ) (por ejemplo, N, O y S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  ) (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O, S o P si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. El término "saturado", como se usa en este contexto, significa solo enlaces sencillos presentes entre los átomos de anillo constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranoílo, y similares. Los grupos heterociclilo

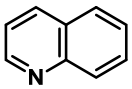
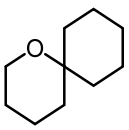
parcialmente insaturados pueden tener cualquier grado de insaturación siempre que uno o más dobles enlaces estén presentes en el heterociclilo, ninguno de los anillos en el sistema anular sea aromático, y el grupo heterociclilo parcialmente insaturado no esté totalmente saturado en general. Los ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturado incluyen, sin limitación, tetrahidropiridilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo.

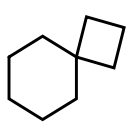
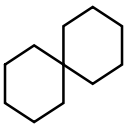
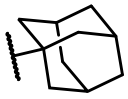
El heterociclilo puede incluir múltiples anillos condensados y unidos por puente. Los ejemplos no limitantes de heteorociclilo condensado/unido por puente incluyen: 2-azabiciclo[1.1.0]butilo, 2-azabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-azabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-azabiciclo[4.2.0]octilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo, 2-oxabiciclo[1.1.0]butilo, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-oxabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-oxabiciclo[3.2.0]heptilo, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-oxabiciclo[4.2.0]octilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octilo, y similares. El heterociclilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de solo un átomo). Los ejemplos no limitantes de heterociclilos espirocíclicos incluyen 2-azaespiro[2.2]pentilo, 4-azaespiro[2.5]octilo, 1-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[3.5]nonilo, 7-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[4.4]nonilo, 6-azaespiro[2.6]nonilo, 1,7-diazaespiro[4.5]decilo, 7-azaespiro[4.5]decilo, 2,5-diazaespiro[3.6]decilo, 3-azaespiro[5.5]undecilo, 2-oxaespiro[2.2]pentilo, 4-oxaespiro[2.5]octilo, 1-oxaespiro[3.5]nonilo, 2-oxaespiro[3.5]nonilo, 7-oxaespiro[3.5]nonilo, 2-oxaespiro[4.4]nonilo, 6-oxaespiro[2.6]nonilo, 1,7-dioxaespiro[4.5]decilo, 2,5-dioxaespiro[3.6]decilo, 1-oxaespiro[5.5]undecilo, 3-oxaespiro[5.5]undecilo, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecilo y similares.

Como se usa en el presente documento, heterociclilo que contiene nitrógeno se refiere a un heterociclilo que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y 0-2

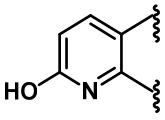
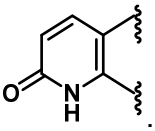
heteroátomos adicionales de anillo seleccionados del grupo que consiste en O y S (incluidas formas oxidadas tales como:  o  ). El heterociclilo que contiene nitrógeno puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico como se define en otra parte en el presente documento. Los ejemplos de heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y similares. Los ejemplos de heterociclilo que contiene nitrógeno bicíclico incluyen 7-azaespiro[3.5]nonilo, 1,7-diazaespiro[4.5]decilo, 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, cuando un anillo se describe como "parcialmente insaturado", significa que dicho anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además del grado de insaturación atribuido al propio anillo; por ejemplo, uno o más dobles o triples enlaces entre los átomos de anillo constituyentes), siempre que el anillo no sea aromático. Los ejemplos de dichos anillos incluyen: ciclopenteno, ciclohexeno, cicloheptено, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno, y similares.

Para evitar dudas, y a menos que se especifique lo contrario, para anillos y grupos cíclicos (por ejemplo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquilo y similares descritos en el presente documento) que contengan un número suficiente de átomos de anillo para formar sistemas de anillos bicíclicos o de orden superior (por ejemplo, sistemas de anillos tricíclicos, policíclicos), se entiende que dichos anillos y grupos cíclicos abarcan aquellos que tienen anillos fusionados, incluidos aquellos en los que los puntos de fusión están situados (i) en átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, sistemas de anillos [x.x.0], en los que 0 representa un puente de átomo cero (por ejemplo,  )); (ii) un único átomo de anillo (sistemas de anillos espirofusionados) (por ejemplo, 

,  o  ), o (iii) un conjunto contiguo de átomos de anillo (sistemas de anillo con puente que tienen todas las longitudes de puente > 0) (por ejemplo,  ,  o  ).

Además, se pretende que los átomos que constituyen los compuestos de las presentes realizaciones incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Como se usan en el presente documento, los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen $^{13}C$ y $^{14}C$.

Además, se pretende que los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento incluyan todas las formas tautoméricas. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un compuesto que contiene el resto:  abarca la forma tautomérica que contiene el resto:  . De manera similar, un resto piridinilo o pirimidinilo que se describe como opcionalmente sustituido con hidroxilo abarca formas tautoméricas de piridinilo o pirimidona.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar diversas formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diastereómeros, así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en determinados compuestos. A menos que se indique de otro modo, cuando un compuesto divulgado se nombra o se representa por una estructura sin especificar

la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

**Métodos de tratamiento**

*Indicaciones*

En el presente documento se proporcionan métodos para inducir la degradación de una proteína BCL6. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos capaces de inducir la degradación de una proteína BCL6 útil para tratar o prevenir cánceres. Se describen compuestos de ejemplo que se unen a BCL6 en, por ejemplo, Cerchietti, Leandro C., *et al*. *Cancer Cell* 17.4 (2010): 400-411; Cárdenas, Mariano G., *et al*. *The Journal of Clinical Investigation* 126(9) (2016): 3351-3362; Kerres, Nina, *et al*., *Cell Reports* 20.12 (2017): 2860-2875; Yasui, Takeshi, *et al*., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25.17 (2017): 4876-4886; Kamada, Yusuke, *et al., Journal of Medicinal Chemistry* 60.10 (2017): 4358-4368; McCoull, William, *et al*., *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141; Guo, Weikai, *et al*. *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695; Teng, Mingxing, *et al*., *ACS Medicinal Chemistry Letters* 11.6 (2020): 1269-1273; Pearce, Andrew C., *et al*., *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021); Ding, Shu, Yu Rao y Qianjin Lu, *Cellular & Molecular Immunology* (2022): 1-3; Xing, Y. *et al*., *Cancer Letters* (2022), doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.035; Huckvale, R. *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* (2022), doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c02175; Davis, O. *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* (2022), doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c02174; Publicaciones Internacionales N.º WO 2008/066887; WO 2010/008436; WO 2014/204859; WO 2018/215798; WO 2018/215801; WO 2018/219281; WO 2019/119138; WO 2019/119144; WO 2019/119145; WO 2019/153080; WO 2019/197842; WO 2020/104820; WO 2021/074620; WO 2021/077010 y WO 2022/221673.

La potencia de degradación por un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento se puede determinar por un valor de $CD_{50}$. Como se usa en la presente memoria, $CD_{50}$ se refiere a la concentración del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**) que da como resultado una disminución del 50 % en la concentración de una proteína (por ejemplo, la proteína BCL6) en una célula en comparación con la concentración de la proteína antes de que la célula entre en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o en comparación con la concentración de la proteína en una célula que no ha entrado en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**). Un compuesto con un valor de $CD_{50}$ inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un inductor de degradación más potente en relación con un compuesto con un valor de CD50 más alto. En algunas realizaciones, un valor de $CD_{50}$ se puede determinar (por ejemplo, usando detección HiBiT) *in vitro* o in vivo (por ejemplo, en células tumorales (por ejemplo, líneas celulares tales como A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2; véanse también las divulgadas en, por ejemplo, Cárdenas, Mariano G., *et al*. *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2021/080950, WO 2021/077010 y WO 2022/221673) que

expresan una proteína BCL6)). En algunas realizaciones, se puede usar como control una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2).

La potencia de degradación por un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento se puede determinar por un valor de $CE_{50}$. Como se usa en la presente memoria, $CE_{50}$ se refiere a la concentración del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**) que da como resultado una disminución del 50 % en la concentración de una proteína (por ejemplo, la proteína BCL6) con respecto a la concentración mínima de la proteína en una célula, cuando se compara con la concentración de la proteína antes de que la célula entre en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o en comparación con la concentración de la proteína en una célula que no ha entrado en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**). Un compuesto con un valor de $CE_{50}$ inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un inductor de degradación más potente en relación con un compuesto

con un valor de $CE_{50}$ más alto. En algunas realizaciones, un valor de $CE_{50}$ se puede determinar (por ejemplo, usando detección HiBiT) *in vitro* o in vivo (por ejemplo, en células tumorales (por ejemplo, líneas celulares tales como A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2; véanse también las divulgadas en, por ejemplo, Cárdenas, Mariano G., *et al*. *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2021/080950, WO 2021/077010 y WO 2022/221673) que expresan una proteína BCL6)). En algunas realizaciones, se puede usar como control una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2).

La potencia de degradación por un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento se puede determinar por un valor de $Y_{mín}$. Como se usa en la presente memoria, $Y_{mín}$ se refiere a la relación de la concentración mínima de una proteína (por ejemplo, la proteína BCL6) en una célula en comparación con la concentración de la proteína antes de que la célula entre en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**), o en comparación con la concentración de la proteína en una célula que no ha entrado en contacto con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), expresada como porcentaje. Como se usa en el presente documento, $D_{máx}$ es 1-$Y_{mín}$. $Y_{mín}$ se puede medir mediante un ensayo HiBiT como se describe en el Ejemplo **B1**. Un compuesto con un valor de $Y_{mín}$ inferior, como se determina en

condiciones sustancialmente similares, es un inductor de degradación más potente en relación con un compuesto con un valor de $Y_{mín}$ más alto. En algunas realizaciones, un valor de $Y_{mín}$ se puede determinar (por ejemplo, usando detección HiBiT) *in vitro* o in vivo (por ejemplo, en células tumorales (por ejemplo, líneas celulares tales como A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2; véanse también las divulgadas en, por ejemplo, Cárdenas, Mariano G., *et al*. *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2021/080950, WO 2021/077010 y WO 2022/221673) que expresan una proteína BCL6)). En algunas realizaciones, se puede usar como control una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 70 % (por ejemplo, menos del 50 % o menos del 30 %) en un ensayo de degradación basado en HiBiT (por ejemplo, un ensayo como se describe en el **Ejemplo B1**). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 50 % (por ejemplo, menos del 30 %) en un ensayo de degradación basado en HiBiT. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**),

(**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 30 % en un ensayo de degradación basado en HiBiT.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 70 % (por ejemplo, menos del 50 % o menos del 30 %) en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 50 % (por ejemplo, menos del 30 %) en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de menos del 30 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a

aproximadamente el 70 % (por ejemplo, de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 %) en un ensayo de degradación basado en HiBiT (por ejemplo, un ensayo como se describe en el **Ejemplo B1**). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 % (por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 %) en un ensayo de degradación basado en HiBiT. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 % en un ensayo de degradación basado en HiBiT.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 70 % (por ejemplo, de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 %) en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**)

(por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 % (por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 %) en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un $Y_{mín}$ de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

Se entenderá que el efecto de la degradación de proteínas típicamente aumenta con el tiempo, aunque el aspecto de la degradación (por ejemplo, expresada por el porcentaje de degradación en comparación con un control, o los parámetros $Y_{mín}$, $CD_{50}$ y/o $D_{máx}$) se ve afectada por la tasa de resíntesis de la proteína. Es común en la técnica examinar la degradación después de un período de tiempo específico, tal como 6 horas, 12 horas, 18 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días o más. Por ejemplo, la degradación se puede expresar como el porcentaje de degradación después de 24 horas.

En la técnica se conocen ensayos de ejemplo para validar el mecanismo inductor de degradación de un compuesto como se proporciona en el presente documento y se describen, por ejemplo, en Wu, *et al*. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614.

Los ensayos de degradación se pueden usar para cuantificar los efectos inductores de la degradación tanto específica como inespecífica de compuestos, tales como los proporcionados en el presente documento. Los ensayos de ejemplo

incluyen inmunotransferencia cuantitativa, otros inmunoensayos (por ejemplo, inmunoensayos MesoScale Discovery (MSD), fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) y HiBiT. En algunas realizaciones, las células se pueden poner en contacto con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden incubar, y después, el lisado se puede preparar para electroforesis en gel (por ejemplo, SDS-PAGE), seguida de inmunotransferencia y cuantificación en comparación con un control (por ejemplo, un control tratado con DMSO). Como otro ejemplo, una línea celular se puede diseñar para expresar una proteína BCL6 marcada con HiBiT y la cantidad de fluorescencia observada cuando se añade el péptido complementario LgBiT se puede comparar entre células tratadas con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un control (por ejemplo, a control tratado con DMSO). Véase, por ejemplo, el **Ejemplo B1**. En algunas realizaciones, se pueden evaluar los efectos inductores de degradación inespecíficos para las proteínas subunidad de unión a GTP del factor de liberación de cadena peptídica eucariota ERF3A (GSPT1), Ikaros (IKZF1), Helios (IKZF2), Aiolos (IKZF3) y/o la isoforma alfa de caseína cinasa I (CK1α). Véanse también, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales N.º WO 2018/215798; WO 2018/215801; WO 2020/104820; McCoull, William, *et al*., *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141. Bellenie, Benjamin R., *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 63.8 (2020): 4047-4068; Lloyd, Matthew G., *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097.

La afinidad de unión de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula

(**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento a BCL6 se puede determinar, por ejemplo, mediante un valor de $CI_{50}$ o $K_i$ de unión (por ejemplo, usando un ensayo de competencia), o mediante un valor de $K_D$ (por ejemplo, usando un ensayo biofísico). Un compuesto con un valor de $CI_{50}$ de unión inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente con respecto a un compuesto con un valor de CI50 de unión superior. Un compuesto con un valor de $K_i$ de unión inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente con respecto a un compuesto con un valor de Ki de unión superior. De forma análoga, un compuesto con un valor de $K_D$ inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente con respecto a un compuesto con un valor de $K_D$ superior. Por ejemplo, un valor de $K_D$ se puede determinar mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) o interferometría de bicapa; véanse, por ejemplo, Guo, Weikai, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695; Lloyd, Matthew G., *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097 y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2019/153080; WO 2019/119144; y WO 2019/119145.

La capacidad de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento para inhibir BCL6 se puede determinar usando un valor de $CI_{50}$. Un compuesto con un valor de $CI_{50}$ inferior, como se determina en condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente con respecto a un compuesto con un valor de $CI_{50}$ superior.

Por ejemplo, puede calcularse un valor de $CI_{50}$ usando un ensayo FRET (por ejemplo, fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo [HTRF]), donde una proteína BCL6 marcada (por ejemplo, marcada con His) y un péptido correpresor marcado (por ejemplo, marcado con fluoróforo (por ejemplo, Alexa-Fluor633)) (por ejemplo, BCOR) se incuban en presencia de compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), y posteriormente, la relación FRET (con respecto a controles apropiados) puede medirse usando un par FRET apropiado (por ejemplo, con un anticuerpo que reconoce la proteína BCL6 marcada (por ejemplo, criptato de anti His-terbio)). Véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales N.º WO 2018/108704; WO 2018/215798; WO 2019/197842; WO 2020/104820; WO 2021/074620. Como otro ejemplo, puede calcularse un valor de $CI_{50}$ usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) usando un péptido correpresor marcado (por ejemplo, biotinilado) (por ejemplo, BCOR) inmovilizado en un sustrato y una BCL6 marcada (por ejemplo, marcada con FLAG) (por ejemplo, un dominio, tal como el dominio BTB, de la misma), donde compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**) pueden usarse para impedir la interacción entre el péptido correpresor y BCL6, y la interacción entre el péptido correpresor y BCL6 puede medirse usando un anticuerpo contra la construcción de BCL6 (por ejemplo, anticuerpo anti FLAG). Véase, por ejemplo, Kamada, Yusuke, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 60.10 (2017): 4358-4368. Como otro ejemplo más, un valor de $CI_{50}$ se puede calcular usando un ensayo de polarización de fluorescencia con un péptido correpresor marcado con fluorescencia (por ejemplo, SMRT) donde los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por

ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**) se puede usar para impedir la interacción entre el péptido correpresor y BCL6. Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional N.º WO 2019/119144. Como otro ejemplo, un valor de $CI_{50}$ se puede calcular celular usando un ensayo BRET (transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia), donde se pueden insertar en las células vectores que codifican BCL6 y un péptido correpresor (por ejemplo, SMRT), fusionados de manera complementaria con NanoLuc o HaloTag. Las células se pueden tratar con compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para determinar el efecto de los compuestos sobre la inhibición de la interacción BCL6-correpresor. Véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales N.º WO 2018/215798 y WO 2019/197842. En otro ejemplo, un valor de $IC_{50}$ para la inhibición de la función represora de BCL6 se puede calcular usando un ensayo de luciferasa, donde las células se modifican por ingeniería genética para expresar luciferasa bajo el control de uno o más sitios represores de BCL6, y las células se pueden incubar con compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para determinar el efecto de los compuestos sobre la función del represor de BCL6. Véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales N.º WO 2019/119144; WO 2019/119145; WO 2019/153080.

Otra forma de ejemplo de evaluar el efecto de un compuesto de Fórmula (**I**)

(por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es medir la inducción (por ejemplo, factor de inducción) de genes que típicamente son reprimidos por BCL6 (por ejemplo, *p53*, *ATR*, *CXCR3*, *CD69* y *CDKN1A*) usando un método tal como RT-PCR. Véase, por ejemplo, Guo, Weikai, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695.

Un ensayo de ejemplo para determinar la potencia de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye medir el efecto del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la proliferación y/o viabilidad celular. Los ensayos de proliferación celular se pueden realizar en varios formatos, incluyendo 2D y 3D. De forma análoga, se puede realizar un ensayo de proliferación celular con cualquier línea celular apropiada, incluyendo, por ejemplo, A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2. En algunas realizaciones, se puede usar como control una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2). Como ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación de células 3D puede incluir células en crecimiento en un medio de 3D, poner en contacto las células con un compuesto de Fórmula (**I**) (por

ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medir la proliferación celular usando un reactivo apropiado (por ejemplo, CELLTITERGLO® 3D), y después comparar la señal de un experimento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la señal de un experimento de control (por ejemplo, que carece del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Como otro ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación de células 2D can incluir cultivar en placa en una superficie de cultivo, opcionalmente dejando que las células crezcan durante un período de tiempo, poner en contacto las células con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medir la proliferación celular usando un reactivo apropiado (por ejemplo, CELLTITERGLO®), y después comparar la señal de un experimento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o

Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la señal de un experimento de control (por ejemplo, que carece de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Los ensayos de viabilidad celular adicionales incluyen ensayos de MTT, que son ensayos colorimétricos basados en la reducción del colorante de tetrazolio MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) con respecto a formazán púrpura insoluble, y en la técnica se conocen otros ensayos similares basados en sales de tetrazolio relacionadas, ensayos de ATPlite y otros métodos. Véase, por ejemplo, el **Ejemplo B2**. Véase also, por ejemplo, Guo, Weikai, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695; McCoull, William, *et al*. *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141; Lloyd, Matthew G., *et al*. *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097; Bellenie, Benjamin R., *et al*. *Journal of Medicinal Chemistry* 63.8 (2020): 4047-4068; y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2018/215798; WO 2018/215801; WO 2018/219281; WO 2019/119145; WO 2019/153080; y WO 2020/104820.

Se puede usar un ensayo de viabilidad celular para medir el efecto de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la muerte celular. Por ejemplo, se pueden incubar células que expresan la proteína BCL6 (por ejemplo, células A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2) con diversas concentraciones de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después se pueden exponer a un reactivo de detección (por ejemplo, usando un kit de viabilidad celular CELLTITER-GLO®) para determinar la viabilidad celular. En algunas realizaciones, el efecto sobre la viabilidad celular se puede comparar con una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 que se puede usar como control (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2).

Se puede usar un ensayo de viabilidad celular para medir el efecto de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la muerte celular en combinación con un agente terapéutico adicional. Por ejemplo, se pueden incubar células que expresan la proteína BCL6 (por ejemplo, células A3/KAW, A4/FUK, DB, DOHH2, Farage, HT, Karpas 422, KML1, MHHPREB1, NUDHL1, OCI-Ly1, OCI-Ly3, OCI-Ly7, OCI-Ly18, OCI-Ly19, Pfeiffer, RI1, RL, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, VAL o WSU-DLCL2) (por ejemplo, durante 72 horas o durante 120 horas) en una matriz de dosis de 7x7 a diversas concentraciones de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento) (por ejemplo, con dilución semilogarítmica de 316 a 1 nM), después se pueden exponer a un reactivo

de detección (por ejemplo, usando un kit de viabilidad celular CELLTITER-GLO®) para determinar la viabilidad celular. La actividad combinada se puede evaluar mediante el modelo de independencia de Bliss: valores negativos como indicación de antagonismo, positivos como sinergia y un valor de cero como actividad aditiva. Las puntuaciones de Bliss en la matriz de dosis se pueden sumir para obtener un valor de "suma de Bliss" que refleje la actividad sinérgica global del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico en cada línea celular. En algunas realizaciones, se puede usar como control una línea celular que no depende de BCL6 y/o que no tiene una expresión significativa de BCL6 (por ejemplo, Toledo, H929, MM.1S u OPM2).

Como otro ejemplo, la potencia y/o eficacia de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede evaluar en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto derivado de línea celular (CDX) (por ejemplo, utilizando una línea celular de cáncer establecida como DB, DoHH2, OCI-Ly1, OCI-Ly7, RL, Pfeiffer, SU-DHL-5, SU-DHL-6, WSU-DLCL2, REH, BALL-1, RS4;11, SEMK2, KOPN8, NALM-6, KASUMI-2, RCH-ACV, SUP-B15, BV-173, TOM-1, NALM-20, NALM-21, MUTZ-5 o MHH-CALL-4 (por ejemplo, OCI-Ly1, OCI-Ly7, SU-DHL-5, SU-DHL-6, WSU-DLCL2, DB, RL, Pfeiffer o DoHH2)), un modelo de ratón modificado genéticamente (GEMM) o un modelo de xenoinjerto derivado de paciente (PDX). Por ejemplo, se puede analizar un modelo de PDX en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones atímicos, homocigotos exógenos (por ejemplo, Crl:NU(NCr)-Foxn1$^{nu}$) o Fox Chase SCID (CB17/Icr-Prkdc$^{scid}$/IcrIcoCrl)).

Los ratones pueden ser hembras, de 6-12 semanas de edad en el momento del implante del tumor, y tener acceso a comida y agua a voluntad. Se pueden implantar por vía subcutánea aproximadamente 70 mg de un tumor en el costado derecho de cada ratón. Después del implante, los tumores se pueden medir semanalmente y una vez que los volúmenes del tumor alcanzan 150-300 $mm^3$, los ratones se pueden asignar al azar en grupos de tratamiento y control. En algunas realizaciones, se pueden añadir uno o más brazos experimentales para evaluar la farmacocinética y/o la farmacodinamia. Los ratones se pueden tratar con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (por ejemplo, a través de administración IP o PO) y opcionalmente una terapia o agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento). A lo largo del estudio, se pueden registrar semanalmente el estado de salud, el peso corporal y los volúmenes tumorales de los ratones. Los ratones se pueden sacrificar a los 28 días o cuando el tumor alcance 1 $cm^3$, y se pueden evaluar los tumores (por ejemplo, por peso del tumor, por volumen del tumor). Al final de cada estudio se puede calcular la mejor respuesta para cada brazo de tratamiento. La mejor respuesta se define como el valor mínimo de $\Delta Volumen_t$ para t ≥10 días. Las mejores respuestas entre el uno o más brazos de control y el uno o más brazos de tratamiento se pueden comparar para determinar si el uno o más tratamientos funcionan mejor que el uno o más controles. En algunas realizaciones, también se pueden extraer muestras de tumor al final de cada estudio y se pueden medir las proteínas relevantes (por ejemplo, BCL6) para determinar si el tratamiento tiene un mejor perfil de modulación de proteínas en comparación con un control. En algunas realizaciones, también se pueden recoger muestras de tumores y/o muestras de sangre al final de cada estudio y analizarlas para determinar la alteración de la actividad de la expresión genética (por ejemplo,

alteración de los niveles de expresión de ARID3A, ARID3B, ATR, B2M, BANK1, BATF, BCL11A, BCL2, BCL2A1, BLIMP1, BMI1, CASP8, CCND1, CCND2, CCR6, CCR7, CD38, CD44, CD69, CDKN1A, CDKN1B, CFLAR/FLIP, CHEK1, CXCR4, CXCR5, DR5, EBI2, ETV6, FCMR, FGD4, ID2, IFITM1, IFITM2, IFNAR2, IFNGR1, IL10, IL10RB, IL7R, CXCL10, IRF1, IRF4, IRF7, IRF9, JAK3, JARID2, JUN, KLF2, LITAF, MCL1, MIP-1a, MYC, MYD88, NFKBIE, NOTCH2, PDL1, PIM1, PPP3R1, PRDM1, PTEN, S1PR1, SHP1, STAT1, STAT3, STAT5A, TLR1, TLR4, TLR7, TLR9, TNF-R2, TOX, TP53, ZEB2 y/o ZNF608). Para estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, se pueden obtener muestras de tumores y/o sangre de los ratones en el mismo punto temporal o en puntos temporales diferentes que los estudios de eficacia. Por ejemplo, para estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, se pueden obtener muestras de tumores y/o sangre de los ratones el día 1, 3 y/o 5, con recogidas 6, 12 y/o 24 horas después de la dosificación, se pueden medir proteínas relevantes en las muestras de tumores y se pueden realizar estudios farmacocinéticos en las muestras de sangre o una porción de las mismas (por ejemplo, plasma). En algunas realizaciones, el PDX es un modelo de B-ALL (por ejemplo, B-ALL positivo para cromosoma Filadelfia, B-ALL negativo para cromosoma Filadelfia o B-ALL con una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), DLBCL, FL, MCL, linfoma de Burkitt o linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores (PTPCL-TFH), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o PTCL no especificado de otro modo (PTCL-NOS)). Véase, por ejemplo, Guo, Weikai, *et al*., *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, presentan actividad en un modelo de enfermedad

autoinmunitaria. Se pueden encontrar ensayos de ejemplo, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales N.º WO 2020/014599 y WO 2021/074620.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede evaluar para determinar su capacidad para modular (por ejemplo, disminuir) la producción de anticuerpos IgG y/o modular (por ejemplo, disminuir) la formación de centros germinales en un animal (por ejemplo, ratón) después de la provocación con un antígeno dependiente de linfocitos T (por ejemplo, hemocianina de lapa californiana [KLH]). Por ejemplo, se puede administrar KLH a ratones (por ejemplo, ratones C57BL/6), seguido de la administración del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de tiempo (por ejemplo, 14 días). Después del sacrificio, se pueden analizar muestras de suero de los ratones para determinar la IgG específica de KLH, por ejemplo mediante ELISA. De manera similar, los centros germinales se pueden detectar mediante tinción inmunohistológica usando, por ejemplo, aglutinina de maní (PNA). Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 del documento WO 2020/014599.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede evaluar para determinar su capacidad para modular (por ejemplo, disminuir) el número de linfocitos B del centro germinal en un animal

(por ejemplo, ratón) después de la inmunización con un antígeno. Por ejemplo, los animales (por ejemplo, ratones) se pueden inmunizar con tales como el Adyuvante Completo de Freund (CFA) y, después de un período de tiempo (por ejemplo, 8 días), los animales se pueden sacrificar y se pueden recoger los bazos. Los bazos se pueden procesar en suspensión y se pueden cultivar en presencia de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Después, las células se pueden analizar, por ejemplo, para determinar el número de linfocitos B del centro germinal (por ejemplo, mediante citometría de flujo usando los marcadores de linaje GL7 y CD95). Véase, por ejemplo, el documento WO 2021/074620.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede evaluar para determinar su capacidad para mejorar uno o más síntomas, biomarcadores u otros signos de una enfermedad autoinmunitaria en un modelo animal de la enfermedad autoinmunitaria.

La encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE) se puede usar como modelo animal de enfermedades inflamatorias del SNC, incluida la esclerosis múltiple (EM) y la neuromielitis óptica. En algunos casos, la EAE se puede inducir en animales (por ejemplo, ratones), por ejemplo, mediante inmunización con glucoproteína de oligodendrocitos (MOG) de mielina humana recombinante o un fragmento de la misma (por ejemplo, $MOG_{1-125}$), proteína básica de mielina y/o proteína proteolipídica. Después de la inducción de EAE, los animales pueden ser tratados con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los animales pueden evaluarse, por ejemplo, mediante la gravedad de la EAE, el agotamiento de linfocitos B, o ambos. Véase, por ejemplo, Constantinescu, Cris S., *et al*. *British Journal of Pharmacology* 164.4 (2011): 1079-1106; Monson, Nancy L., *et al*. *PloS One* 6.2 (2011): e17103.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es el síndrome anti sintetasa. Por ejemplo, se puede inducir un modelo de síndrome anti sintetasa en ratones susceptibles (por ejemplo, C57BL/6, B6.G7 y/o NOD.*Idd3/5*) mediante inmunización con histidil-ARNt sintetasa (por ejemplo, histidil-ARNt sintetasa murina o histidil-ARNt sintetasa humana), o un fragmento de la misma. El tratamiento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede comenzar en el momento de la inmunización y continuar durante un período de tiempo (por ejemplo, a corto plazo (por ejemplo, 10-14 días) o a largo plazo (por ejemplo, 8-16 semanas)), después los ratones pueden ser sacrificados. Los ratones se pueden evaluar, por ejemplo, para determinar la generación de anticuerpo específico de histidil-ARNt sintetasa (por ejemplo, mediante inmunoprecipitación, ELISA y/o citometría de flujo), inflamación del tejido (por ejemplo, pulmón y/o músculo) (por ejemplo, mediante revisión de un patólogo), o una combinación de los mismos. Véase por ejemplo, Katsumata, Yasuhiro, *et al*. *Journal of Autoimmunity* 29.2-3 (2007): 174-186; Katsumata, Yasuhiro, *et al*. *Journal of Autoimmunity* 29.2-3 (2007): 174-186; Ascherman, Dana P. *Current Rheumatology Reports* 17 (2015): 1-7; y Konishi, Risa, Yuki Ichimura y Naoko Okiyama. *Immunological Medicine* 46.1 (2023): 9-14.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria). Por ejemplo, se puede inducir un modelo murino de artritis reumatoide, la artritis inducida por colágeno (CIA), en ratones susceptibles (por ejemplo, DBA/1 o HLA-DR) mediante inmunización con colágeno tipo II (CII). El tratamiento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede comenzar en el momento de la inmunización y continuar durante un período de tiempo (por ejemplo, 6 semanas). Los ratones se pueden evaluar, por ejemplo, para determinar las puntuaciones clínicas (por ejemplo, inflamación de una extremidad artrítica, grosor de la pata, volumen de la pata (por ejemplo, usando un pletismómetro) o una combinación de los mismos), generación de anticuerpos específicos de CII, agotamiento de linfocitos B, o una combinación de los mismos. Véanse, por ejemplo, el Ejemplo 2 del documento WO 2020/014599; Brand, David D., *et al*. *Nature Protocols* 2.5 (2007): 1269-1275. Se conocen en la técnica modelos animales adicionales de artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria), tales como ratones K/BxN. En algunas realizaciones, dichos ratones pueden ser tratados con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se pueden evaluar, por ejemplo, de manera similar a los ratones inmunizados con CII, o adicionalmente, titulando para autoanticuerpos, tales como aquellos contra la glucosa-6-fosfato isomerasa. Véanse, por ejemplo, Huang, Haochu, Christophe Benoist y Diane Mathis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.10 (2010): 4658-4663; y Pigott, Elizabeth y Laura Mandik-Nayak. *Arthritis & Rheumatism* 64.7 (2012): 2169-2178.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad de injerto contra hospedador (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador crónica). En algunos casos, un modelo animal de enfermedad de injerto contra hospedador puede ser en animales (por ejemplo, ratones) condicionados con dosis altas de ciclofosfamida e irradiación letal de todo el cuerpo (TBI) rescatados con médula ósea que incluye opcionalmente esplenocitos alogénicos o linfocitos T purificados. Puede seguir la administración del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de tiempo. Los animales se pueden evaluar, por ejemplo, mediante pruebas de función pulmonar, mediante inmunohistoquímica para evaluar la presencia de autoanticuerpos, o examinando secciones del bazo en busca de centros germinales, incluyendo, por ejemplo, el examen de agotamiento de linfocitos B (por ejemplo, agotamiento de linfocitos B del centro germinal). Véase, por ejemplo, Srinivasan, Mathangi, *et al*. *Blood, The Journal of the American Society de Hematology* 119.6 (2012): 1570-1580; y Paz, Katelyn, *et al*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 133.1 (2019): 94-99. Véase también, por ejemplo, Dubovsky, Jason A., *et al*. *The Journal of Clinical Investigation* 124.11 (2014): 4867-4876.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD). En algunos casos, se puede generar un modelo animal de IgG4-RD inyectando a ratones IgG (por ejemplo, IgG1 y/o IgG4) procedentes de pacientes humanos con IgG4-RD. Dichos ratones pueden tratarse con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los animales se

pueden evaluar midiendo, por ejemplo, el daño del tejido pancreático y/o salival, el agotamiento de linfocitos B, o ambos. Véase, por ejemplo, Shiokawa, Masahiro, *et al*. *Gut* 65.8 (2016): 1322-1332.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es lupus (por ejemplo, lupus eritematoso). En algunos casos, un modelo animal de lupus son los ratones MRL/*lpr*, que pueden mostrar una alta expresión de moléculas asociadas a Tfh tales como ICOS, PD-1, BCL-6 e IL-21 y producir autoanticuerpos contra componentes nucleares, desarrollar nefritis, artritis y lesiones cutáneas. Dichos ratones pueden tratarse con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los animales se pueden evaluar, por ejemplo, midiendo el agotamiento de linfocitos B (por ejemplo, el agotamiento de linfocitos B del centro germinal), identificando la presencia y/o gravedad de la glomerulonefritis, valores de autoanticuerpos (por ejemplo, valores de anticuerpos anti ARN, valores de anticuerpos antinucleares y/o valores de anticuerpos anti ADNbc), expresión de IL-21 y/o cantidad de linfocitos T CD4+ activados. Véase, por ejemplo, Ahuja, Anupama, *et al*. *The Journal of Immunology* 179.5 (2007): 3351-3361; Shen, Chunxiu, *et al*. *Journal of Cellular y Molecular Medicine* 25.17 (2021): 8329-8337; y Marinov, Anthony D., *et al*. *Arthritis & Rheumatology* 73.5 (2021): 826-836. Se conocen en la técnica otros modelos animales de lupus, tales como los ratones NZB/W, que pueden ser tratados con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se evalúan de maneras similares a los ratones MRL/*lpr*. Véase, por ejemplo, Wang, Wensheng, *et al*. *The Journal of Immunology* 192.7

(2014): 3011-3020; y Kansal, Rita, *et al*. *Science Translational Medicine* 11.482 (2019): eaav1648.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es miastenia grave (por ejemplo, miastenia grave positiva para tirosina cinasa específica del músculo (MuSK)). Por ejemplo, se puede generar un modelo animal (por ejemplo, un modelo de rata, un modelo de ratón o un modelo de conejo) de miastenia grave inmunizando al animal con el receptor de acetilcolina de órganos eléctricos de *Torpedo* (por ejemplo, *Torpedo californica*) o *Electrophorus* (por ejemplo, *Electrophorus electricus*), o proteína receptora de acetilcolina recombinante o fragmentos de la misma. El tratamiento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede comenzar, por ejemplo, aproximadamente 4 semanas después de la inmunización, pero en ocasiones puede empezar antes o después. Los roedores se pueden evaluar, por ejemplo, para puntuaciones clínicas (por ejemplo, agarre y/o levantamiento de un peso, mientras se busca un temblor, postura encorvada, fuerza muscular y signos de fatiga), peso corporal, potencial de acción muscular compuesto (por ejemplo, usando electromiografía), anticuerpos anti receptor de acetilcolina, agotamiento de linfocitos B, o una combinación de los mismos. Véase, por ejemplo, Mori, Shuuichi, *et al*. *The American Journal of Pathology* 180.2 (2012): 798-810; Xin, Ning, *et al*. *Molecular and Cellular Neuroscience* 58 (2014): 85-94; y Losen, Mario, *et al*. *Experimental Neurology* 270 (2015): 18-28.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (MS). En algunas realizaciones, la EM es un síndrome clínicamente aislado (CIS), una EM remitente-recurrente (EMRR), una EM primaria progresiva (PPMS) o una EM secundaria progresiva (SPMS). En algunas realizaciones, los modelos animales de EM pueden basarse en EAE, por ejemplo, EAE remitente-recurrente

en ratones SJL/J (por ejemplo, mediante inmunización con proteína proteolipídica $(PLP)_{139-151}$), EAE crónica en ratones C57BL/6J (por ejemplo, mediante inmunización con $MOG_{35-55}$), o EAE en ratones transgénicos (por ejemplo, mediante un clon de linfocitos T que expresa cadenas Vα y Vβ que reaccionan específicamente con $MOG_{35-55}$, o un ratón con activación de cadena pesada de linfocitos B). En algunas realizaciones, el modelo animal (por ejemplo, ratón) se genera mediante infección con un picornavirus, tal como el virus de la encefalitis murina de Theiler. En algunas realizaciones, el modelo animal (por ejemplo, ratón) se genera alimentando ratones C57BL/6 con cuprizona (por ejemplo, 0.2 % durante 6 semanas). En algunas realizaciones, el modelo animal (por ejemplo, ratón) se genera mediante inyección de lisolecitina (por ejemplo, en ratones SJL/J). El tratamiento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seguirse, por ejemplo, mediante el análisis de los animales para determinar los niveles de linfocitos T específicos de mielina, el agotamiento de células B, la reducción de lesiones inflamatorias, la degeneración axonal, la protección o reversión de la desmielinización inducida por cuprizona o lisolecitina, o una combinación de los mismos. Véase, por ejemplo, Procaccini, Claudio, *et al*. *European Journal of Pharmacology* 759 (2015): 182-191.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es neuromielitis óptica (NMO). En algunos casos, los modelos animales de NMO incluyen la administración de anticuerpos contra el canal de agua de los astrocitos acuaporina-4 (AQP4), llamado AQP4-IgG o NMO-IgG, a diversos tejidos del SNC, tal como el cerebro. En algunas realizaciones, la administración de los anticuerpos es a un animal con EAE. La AQP4-IgG puede ser recombinante o proceder de pacientes humanos con NMO. El tratamiento con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o

(**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seguirse, por ejemplo, mediante el análisis del animal sacrificado en busca de la ralentización o reversión de la desmielinización astrocitaria, el número de macrófagos, el número de microglías activadas, el número de neutrófilos activados, el agotamiento de linfocitos B o una combinación de los mismos. Véase, por ejemplo, Bennett, Jeffrey L., *et al*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 66.5 (2009): 617-629; Saini, Harleen, *et al*. *BMC Neurology* 13.1 (2013): 1-9; Oji, Satoru, *et al*. *PloS One* 11.3 (2016): e0151244; Peschl, Patrick, *et al*. Journal of Neuroinflammation 14.1 (2017): 1-14; y Duan, Tianjiao y Alan S. Verkman. *Brain Pathology* 30.1 (2020): 13-25.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es pénfigo (por ejemplo, pénfigo vulgar). En algunos casos, se puede generar un modelo animal (por ejemplo, ratón) de pénfigo mediante la transferencia adoptiva de linfocitos periféricos de animales con desactivación *Dsg3* a ratones receptores inmunodeficientes pero que expresan desmogleína 3 para crear un estado inmunitario artificial en los animales receptores. En algunos casos, se puede generar un modelo animal (por ejemplo, ratón) de pénfigo usando un animal con un fondo nulo de MHC de clase II que expresa el alelo HLA-DRB1*0402 asociado al pénfigo, que después de la inmunización con DSG3 humano recombinante, produce anticuerpos anti DSG3 humano. El tratamiento de estos modelos con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ir seguido, por ejemplo, del análisis de los repertorios de linfocitos B de los animales para clones de linfocitos B anti desmogleína, agotamiento de linfocitos B, o ambos. Véase, por ejemplo,

Kasperkiewicz, Michael, *et al*. *Nature Reviews Disease Primers* 3.1 (2017): 1-18.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es el síndrome de Sjogren. En algunos casos, un modelo animal del síndrome de Sjogren es un ratón NOD, que en ocasiones tiene manipulación genética adicional o cruces (por ejemplo, NOD.B10.H2$^{b}$ o C57BL/6.NOTDc3.NODc1t) para recapitular los síntomas del síndrome. Dichos ratones pueden tratarse con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los animales se pueden evaluar, por ejemplo, para determinar los caudales secretores de las glándulas salivales y lagrimales, el contenido de proteínas salivales, autoanticuerpos contra proteínas de glándulas exocrinas (por ejemplo, anticuerpos anti síndrome de Sjogren A (SSA), anticuerpos anti síndrome de Sjogren B (SSB), y/o anticuerpos anti receptor muscarínico de acetilcolina 3 (M3R), agotamiento de linfocitos B, o una combinación de los mismos. Robinson, Christopher P., *et al*. *Arthritis & Rheumatism* 41.1 (1998): 150-156; Cha, Seunghee, *et al*. " *Arthritis & Rheumatism* 46.5 (2002): 1390-1398; y Ohno, Seiji, *et al*. *Autoimmunity* 45.7 (2012): 540-546. Se conocen en la técnica modelos animales adicionales del síndrome de Sjogren e incluyen, por ejemplo, ratones NFS/*sld*, ratones IQI/*Jic*, ratones Aly/*aly* y ratones inmunizados con péptidos M3R, que pueden evaluarse, en algunos casos, para determinar los mismos parámetros que los ratones NOD. Véase, por ejemplo, Iizuka, Mana, *et al*. *Journal of Autoimmunity* 35.4 (2010): 383-389; y Park, Young-Seok, Adrienne E Gauna y Seunghee Cha. *Current Pharmaceutical Design* 21.18 (2015): 2350-2364.

Los parámetros farmacocinéticos de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, puede evaluarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de ratón, un modelo de rata, un modelo de perro o un modelo de primate no humano (por ejemplo, un macaco cangrejero). Se pueden realizar estudios de farmacocinética (PK) en un modelo animal (por ejemplo, ratones CD-1 macho) mediante dos vías de suministro de ejemplo: inyección intravenosa (IV) y oral (PO), por ejemplo, sonda oral. A los animales del grupo IV (por ejemplo, n = 3) se les permite libre acceso a comida y agua; a los animales del grupo PO se les permite libre acceso a los alimentos o se les deja en ayunas durante 6-8 horas antes de la dosificación. Un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en solución para la vía IV y en solución o suspensión para la vía PO. El día del experimento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por inyección en vena (por ejemplo, a 1 mg/kg) por vía IV o por sonda oral (por ejemplo, de 3 a 90 mg/kg, o de 3 a 10 mg/kg, tal como 10 mg/kg) por vía PO. En algunos casos, los animales pueden se pueden predosificar por vía oral con un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, 1-aminobenzotriazol) antes (por ejemplo, 16 horas antes) de dosificar el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las muestras de sangre pueden recogerse mediante sangrías seriadas (por ejemplo, en

8 puntos temporales desde 0,83 hasta 24 horas después de la dosis). En cada punto temporal, puede extraerse sangre (por ejemplo, de aproximadamente 30 µl a aproximadamente 125 µl, o de aproximadamente 75 µl a aproximadamente 125 µl) (por ejemplo, a través de la vena safena) en un tubo que contiene un anticoagulante (por ejemplo, $K_2$EDTA). Las muestras de sangre se pueden poner en hielo húmedo y centrifugarse (por ejemplo, a 2000 x *g* durante 4-10 minutos) para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma se pueden diluir (por ejemplo, con un volumen equivalente de tampón fosfato a pH 3.0 o con un volumen equivalente de citrato de sodio a pH 5.0) y enviarse a LC-MS/MS para su análisis. Los parámetros farmacocinéticos, incluido el aclaramiento (CL), el volumen de distribución ($V_d$), la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$), el tiempo de concentración plasmática máxima ($t_{máx}$), la semivida ($t_{1/2}$), el área bajo la curva (AUC) y la biodisponibilidad oral (% de F) se pueden calcular usando un modelo no compartimental.

En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 4 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 10 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de

al menos el 20 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 30 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 40 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 60 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al menos el 80 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 90 % (por ejemplo, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 80 %, de

aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %). En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 20 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %. En algunas realizaciones, el % de F para un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula

(**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de al aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es un sustrato de una enzima citocromo P450 humana. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es un sustrato de una enzima citocromo P450 humana donde ≥ 25 % del aclaramiento se atribuye a esa enzima. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es un inhibidor y/o un inductor de una o más enzimas citocromo P450 humanas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es un inhibidor y/o inductor de una o más enzimas citocromo P450 humanas, donde la $CI_{50}$ y/o la $CE_{50}$ para la una o más enzimas citocromo P450 humanas, respectivamente, es a una concentración significativamente superior a la concentración de fracción libre estimada de un compuesto de Fórmula (**I**) (por

ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una dosis clínicamente pertinente.

Las enzimas del citocromo P450 humano de ejemplo incluyen las de las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Por ejemplo, una cualquiera de CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, CYP2S1, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. En algunas realizaciones, ninguna enzima citocromo P450 individual es responsable del 25 % o más de la eliminación del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición y/o la actividad inductora del citocromo P450 se puede determinar usando cualquier ensayo apropiado, tales como los descritos en el documento de orientación "In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions" proporcionada por la U.S. F.D.A. en enero de 2020. Por ejemplo, la evaluación de la inhibición del citocromo P450 se puede realizar en estudios in vitro, tanto de forma reversible como dependiente del tiempo. En un estudio de inhibición *in vitro*, la relación entre los valores de aclaramiento intrínseco de un sustrato sonda para una vía enzimática en ausencia y en presencia del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede calcular; esta relación se denomina $R_1$ para la inhibición reversible, donde $R_1 = 1 + (I_{max,u}/K_{i,u})$, e $I_{max,u}$ es la concentración plasmática máxima no unida del compuesto de Fórmula

(**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y $K_{i,u}$ es la constante de inhibición no unida determinada *in vivo*. Específicamente, para CYP3A, se puede calcular $R_{1,intestino}$ donde $R_{1,intestino} = 1 + (I_{intestino} + K_{i,u})$, y donde $I_{intestino}$ es la concentración luminal intestinal del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la dosis/250 ml. La relación de inhibición dependiente del tiempo $R_2$ puede calcularse de forma similar, donde $R_2 = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$, y kobs es la tasa de inactivación observada (aparente de primer orden) del citocromo P450 afectado calculada por $k_{obs} = (k_{inact}*50*I_{máx,u}) / (K_{I,u} + 50*I_{máx,u})$, $k_{deg}$ es la constante de tasa de degradación aparente de primer orden del citocromo P450 afectado, $K_{I,u}$ es la concentración no unida del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provocando una inactivación semimáxima, y $k_{inact}$ es la constante de velocidad de inactivación máxima. Si $R_1 \geq 1.02$, $R_2 \geq 1.25$ y/o $R_{1,intestino} \geq 11$, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un inhibidor de un citocromo P450, y el potencial de interacción fármaco-fármaco

(DDI) puede investigarse adicionalmente usando modelos mecanicísticos y/o realizando un estudio clínico de DDI con un sustrato índice sensible. Por ejemplo, la evaluación de la inducción del citocromo P450 se puede realizar a través del método del factor de cambio, en donde el factor de cambio en los niveles de ARNm de la enzima citocromo P450 cuando se incuba con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usando un corte determinado a partir de controles positivos y negativos conocidos para calibrar el sistema. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se interpreta como inductor si: (1) aumentó la expresión de ARNm de una enzima citocromo P450 de manera dependiente de la concentración; y (2) el factor cambio en la expresión del ARNm del citocromo P450 en relación con el control del vehículo es ≥2 veces en las concentraciones hepáticas esperadas del fármaco. Como otro ejemplo, la evaluación de la inducción del citocromo P450 puede realizarse mediante un método de correlación, en donde los métodos de correlación se usan para predecir la magnitud de un efecto de inducción clínica (por ejemplo, relación de ABC de un sustrato de índice en presencia y ausencia de inductores) de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una curva de calibración de puntuaciones de inducción relativa (RIS) o $I_{máx,u}/CE_{50}$ para un

conjunto de inductores conocidos del mismo citocromo P450. Si la magnitud predicha es superior a un corte predefinido (por ejemplo, relación AUC ≤ 0.8), un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se considera que tiene potencial de inducción *in vivo*.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es un inhibidor de hERG. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe el hERG con una $CI_{50}$ superior a 60 nM (por ejemplo, superior a 100 nM, 300 nM, 500 nM, 1 μM, 3 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM o 30 μM). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe el hERG con una $CI_{50}$ superior a 500 nM (por ejemplo, 1 μM, 3 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM o 30 μM). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-**

**bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe el hERG con una $CI_{50}$ superior a 1 nM (por ejemplo, superior a 3 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM o 30 μM). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe el hERG con una $CI_{50}$ superior a 10 nM (por ejemplo, superior a 20 μM o 30 μM). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhibe el hERG con una $CI_{50}$ superior a 30 μM.

Los degradadores heterobifuncionales pueden, en algunos casos, inducir la degradación de proteínas inespecíficas. Para los degradadores heterobifuncionales que utilizan CRBN, las proteínas inespecíficas comunes que se pueden degradar incluyen GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 y/o CK1α. Generalmente se cree que esta degradación se debe a que el resto de unión a E3 del degradador heterobifuncional facilita la formación de complejos ternarios entre la proteína inespecífica y CRBN. GSPT1 es un factor de terminación de la traducción y CK1α es una cinasa que participa en muchos procesos celulares clave, incluida la progresión del ciclo celular y la segregación cromosómica; ambos son genes comúnmente esenciales, por lo que la degradación no deseada de uno o ambos puede provocar citotoxicidad no específica. Las proteínas IKZF son factores de transcripción con dedos de cinc que participan en el destino celular durante la hematopoyesis, y la degradación de estas proteínas se ha asociado con hematotoxicidad. Véase, por ejemplo, Moreau, Kevin, *et al*. *British Journal of Pharmacology* 177.8 (2020): 1709-1718.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden presentar una inducción potente y selectiva de la degradación de una proteína BCL6. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dirigirse selectivamente a una proteína BCL6 para su degradación sobre una segunda proteína (por ejemplo, GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP (péptido antimicrobiano de catelicidina), CCNA2 (ciclina-A2), FSP1 (proteína supresora de ferroptosis 1, también conocida como AIFM2), JCHAIN (cadena J de inmunoglobina), NLRP7 (proteína 7 que contiene dominios NACHT, LRR y PYD), PTTG1 (securina) y/o TPX2 (proteína diana para Xklp2)). CAMP es una proteína antimicrobiana que es una parte integrante del sistema inmunitario innato y se une a los lipopolisacáridos bacterianos. CCNA2 controla las fases de transición G1/S y G2/M del ciclo celular. FSP1 es una oxidorreductasa que es un inhibidor de la ferroptosis. JCHAIN une dos unidades monoméricas de IgM o IgA; el dímero unido a la cadena J es una unidad de nucleación del pentámero de IgM, y el dímero unido a la cadena J de IgA induce dímeros o polímeros más grandes. NLRP7 inhibe la secreción de IL1B dependiente de CASP1/caspasa-1. PTTG1 es clave para la estabilidad cromosómica y regula negativamente TP53. TPX2 es necesario para el ensamblaje normal de los husos mitóticos.

Como se usa en el presente documento, "selectivo" o "selectivamente", al referirse a un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un ensayo de degradación de proteínas, indica al menos un rendimiento 5 veces (por ejemplo, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) superior en el ensayo de degradación de proteínas para una proteína especificada con referencia a una proteína de comparación en el ensayo.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden exhibir potencia (por ejemplo, potencia nanomolar) contra una proteína BCL6 con actividad mínima (por ejemplo, potencia micromolar de un solo dígito, por ejemplo, potencia superior a 1 μM (por ejemplo, superior a 3 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM o 30 μM)) contra una segunda proteína. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una degradación potente de una proteína BCL6 y tener una potencia mínima en la degradación (por ejemplo, medida mediante valores de $Y_{mín}$, $CD_{50}$ y/o $D_{máx}$) de una segunda proteína (por ejemplo, GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción superior de la degradación de una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación (por ejemplo, medida mediante valores de $Y_{mín}$, $CD_{50}$ y/o $D_{máx}$) de una segunda proteína (por ejemplo, GSPT1,

IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 hasta 1000 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida mediante valores de $Y_{mín}$, $CD_{50}$ y/o $D_{máx}$). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10000 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 y CK1α. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es C6orf132. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CAMP. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CCNA2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es FSP1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es JCHAIN. En

algunas realizaciones, la segunda proteína es NLRP7. En algunas realizaciones, la segunda proteína es PTTG1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es TPX2.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden exhibir potencia contra una proteína BCL6 con similar actividad similar contra una segunda proteína (es decir, una actividad menos de 2 veces mayor contra una proteína BCL6 que contra una segunda proteína y una actividad no más de 2 veces mayor contra la segunda proteína que contra la proteína BCL6). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de degradación similar de una proteína BCL6 en relación con la inducción de degradación (por ejemplo, como se mide mediante los valores $Y_{mín}$, $CD_{50}$ y/o $D_{máx}$) de una segunda proteína (es decir, una diferencia inferior a 2 veces superior de la inducción de degradación de una proteína BCL6 que en la inducción de degradación de una segunda proteína y una actividad no superior a 2 veces superior contra la segunda proteína que contra una proteína BCL6) (por ejemplo, GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 menos de 2 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1,

JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 y CK1α. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es C6orf132. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CAMP. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CCNA2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es FSP1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es JCHAIN. En algunas realizaciones, la segunda proteína es NLRP7. En algunas realizaciones, la segunda proteína es PTTG1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es TPX2.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden exhibir potencia contra una proteína BCL6 con una actividad mínima contra una segunda proteína (por ejemplo, según lo medido por un ensayo de proteómica, por ejemplo, una reducción <20 % en la abundancia de proteínas según lo medido en el ensayo de proteómica descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Formula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una degradación potente de una proteína BCL6 y tener una potencia mínima en la degradación (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico) de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**)))

o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción superior de la degradación de una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación (por ejemplo, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento) de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 hasta 1000 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o

(**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de una segunda proteína (por ejemplo, C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y/o TPX2) (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, CK1α, C6orf132, CAMP, CCNA2,

FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 y CK1α. En algunas realizaciones, la segunda proteína se selecciona del grupo que consiste en C6orf132, CAMP, CCNA2, FSP1, JCHAIN, NLRP7, PTTG1 y TPX2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es C6orf132. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CAMP. En algunas realizaciones, la segunda proteína es CCNA2. En algunas realizaciones, la segunda proteína es FSP1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es JCHAIN. En algunas realizaciones, la segunda proteína es NLRP7. En algunas realizaciones, la segunda proteína es PTTG1. En algunas realizaciones, la segunda proteína es TPX2.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden exhibir potencia contra una proteína BCL6 con una actividad mínima contra cualquier otra proteína detectable (por ejemplo, según lo medido por un ensayo de proteómica, por ejemplo, una reducción <20 % en la abundancia de proteínas según lo medido en el ensayo de proteómica descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una degradación potente de una proteína BCL6 y tener una potencia mínima en la degradación (por ejemplo, como se mide mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento) de cualquier otra proteína detectable. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción superior de la degradación de

una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación (por ejemplo, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento) de cualquier otra proteína detectable. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de la degradación de una proteína BCL6 al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces superior con respecto a la inducción de la degradación de cualquier otra proteína detectable (por ejemplo, medida por abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción hasta 1000 veces superior de la degradación de una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación de cualquier otra proteína detectable (por ejemplo, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces superior de la degradación de una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación de cualquier otra proteína detectable (por

ejemplo, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una inducción de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces superior de la degradación de una proteína BCL6 con respecto a la inducción de la degradación de cualquier otra proteína detectable (por ejemplo, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico, por ejemplo, el ensayo proteómico como se describe en el presente documento).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede presentar una degradación potente de una proteína BCL6 y tener una potencia mínima en la degradación de una o más proteínas adicionales, medida mediante la abundancia en un ensayo proteómico. A continuación se muestra un experimento de proteómica de ejemplo. Se incuban células OCI-Ly1 (DSMZ: ACC 722) con 100 nM de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o dimetilsulfóxido (DMSO), durante seis horas. Después, las células se lavan dos veces con una solución salina tamponada con fosfato y se recogen. Las células se lisan para extraer las proteínas totales y las proteínas totales se preparan para el análisis de espectrometría de masas de

acuerdo con el protocolo del kit de preparación de muestras EASYPEP™ MS (Fisher Scientific). En resumen, las proteínas se reducen con ditiotreitol, se alquilan con yodoacetamida y se digieren con tripsina y la enzima LysC. Los péptidos resultantes se marcan con reactivos TMTPRO™ 18plex (Fisher Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los péptidos marcados de cada muestra se mezclan en volúmenes equivalentes y la mezcla de péptidos se separa mediante cromatografía básica de fase inversa. Se combinan un total de 85 fracciones en 18 fracciones combinadas. Las fracciones combinadas se secan con centrifugación y se suspenden nuevamente en acetonitrilo al 5 % y ácido fórmico al 0.1 % para análisis por espectrometría de masas. La abundancia de péptidos se cuantifica mediante espectrometría de masas en tándem usando un sistema de cromatografía Vanquish Neo (Fisher Scientific) y un espectrómetro de masas Orbitrap FUSION™ LUMOS™ (Fisher Scientific). Brevemente, se cargan dos microgramos de péptidos totales en una columna trampa C8 de dos centímetros seguida de una columna C18 de 50 centímetros. La adquisición dependiente de datos se realiza para obtener información sobre la secuencia y la abundancia de péptidos. La abundancia de péptidos y proteínas se determina usando el software PROTEOME DISCOVERER™ y la base de datos del proteoma de *Homo sapiens* (TaxID 9606), y los resultados se filtran con respecto a FDR<0.01. Los umbrales de significación se establecen en un valor de p <0.001 y un factor de cambio de abundancia <50 %.

En el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido una o más líneas de la terapia anterior para el cáncer.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido una o más líneas de la terapia anterior para el cáncer.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del

mismo, como monoterapia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido una o más líneas de la terapia anterior para el cáncer.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**),

(**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento. En el presente documento también se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres que se proporcionan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el tratamiento de un cáncer puede incluir el tratamiento de un tumor primario (es decir, cáncer no metastásico) (por ejemplo, como primera, segunda, tercera, o posterior línea de terapia, incluyendo, pero sin limitación, el entorno recidivante/refractario), tratamiento de un tumor metastásico (o secundario), terapia neoadyuvante (por ejemplo, antes del tratamiento con una terapia o agente terapéutico adicional, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, o una línea de terapia), terapia adyuvante (por ejemplo, después del tratamiento con una terapia o agente terapéutico adicional, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, o una línea de terapia), o terapia de mantenimiento (por ejemplo, tratamiento después de la respuesta a una terapia o agente

terapéutico adicional, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, o una línea de terapia).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un tumor primario. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia para el cáncer. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido quimioterapia, terapia a base células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos), o ambas. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido R-CHOP, G-CHOP, R-EPOCH, CVP, CVAD, $R^2$, R-CODOX-M, R-IVAC, DA-EPOCH-R, terapia a base de células, o dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene epcoritamab. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido una o más líneas de terapia sistémica para el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un tumor metastásico. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al tumor metastásico. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia para el tumor secundario. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido quimioterapia, terapia a base células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos), o ambas. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido R-CHOP, G-CHOP, R-EPOCH, CVP, CVAD, $R^2$, R-CODOX-M, R-IVAC, DA-EPOCH-R, terapia a base de células, o dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene epcoritamab. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente

que ha recibido una o más líneas de terapia sistémica para el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como terapia neoadyuvante. En algunas realizaciones, la terapia neoadyuvante precede a la cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica, tal como resección quirúrgica parcial o resección quirúrgica completa, total o plena). En algunas realizaciones, la terapia neoadyuvante precede a la radioterapia. En algunas realizaciones, la terapia neoadyuvante precede a la quimioterapia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una terapia adyuvante. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido quimioterapia, terapia a base células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos), o ambas. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido R-CHOP, G-CHOP, R-EPOCH, CVP, CVAD, $R^2$, R-CODOX-M, R-IVAC, DA-EPOCH-R, terapia a base de células, o dos o más

de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene epcoritamab. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido una o más líneas de terapia sistémica para el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer. En algunas realizaciones, la terapia adyuvante sigue a la cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica, tal como resección quirúrgica parcial o resección quirúrgica completa, total o plena). En algunas realizaciones, la terapia adyuvante sigue a la radioterapia. En algunas realizaciones, la terapia adyuvante sigue a la quimioterapia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una terapia de mantenimiento. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido quimioterapia, terapia a base células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por

citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos), un trasplante de células madre o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido R-CHOP, G-CHOP, R-EPOCH, CVP, CVAD, $R^2$, R-CODOX-M, R-IVAC, DA-EPOCH-R, terapia a base de células, o dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una pauta que contiene epcoritamab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido un trasplante de células madre. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una terapia a base de células (por ejemplo, terapia CAR T). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido una o más líneas de terapia sistémica para el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de un paciente que ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica para el cáncer.

Como se usa en la presente memoria, "monoterapia", cuando se refiere a un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**)))

o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, significa que el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el único agente terapéutico o terapia (por ejemplo, agente o terapia antineoplásicos) administrados al sujeto durante el ciclo de tratamiento (por ejemplo, no se administran agentes terapéuticos dirigidos, agentes antineoplásicos, quimioterápicos o inhibidores de puntos de control adicionales al sujeto durante el ciclo de tratamiento). Como entenderá un experto en la técnica, la monoterapia no excluye la administración conjunta de medicamentos para el tratamiento de efectos secundarios o síntomas generales asociados con el cáncer o el tratamiento, tales como dolor, erupción, edema, fotosensibilidad, prurito, decoloración de la piel, fragilidad del cabello, caída del cabello, uñas quebradizas, uñas agrietadas, uñas descoloridas, cutículas hinchadas, fatiga, pérdida de peso, malestar general, dificultad para respirar, infección, anemia, o síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea y falta de apetito.

Como se usa en el presente documento, "el sujeto ha recibido previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer" significa que al sujeto se le ha administrado previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias (por ejemplo, agente o terapia antineoplásicos) para el cáncer distintos de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un ciclo de tratamiento previo. En algunas realizaciones, el sujeto no puede tolerar el uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto no respondió al uno o más agentes terapéuticos o terapias

administradas previamente para el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto no respondió adecuadamente a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha dejado de responder a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas realizaciones, una falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta interrumpida se pueden determinar mediante criterios objetivos (por ejemplo, volumen del tumor, o mediante criterios tales como RECIST 1.1). En algunas realizaciones, una falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta interrumpida se pueden determinar por el médico del sujeto.

Como se usa en el presente documento, "el sujeto no ha recibido tratamiento previo con respecto al cáncer" significa que al sujeto no se le han administrado previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer.

Para cualquiera de los tumores sólidos descritos en el presente documento, el tumor sólido pueden ser tumores primarios o tumores metastásicos (o secundarios). Como se usa en el presente documento, los tumores "primarios" son aquellos ubicados en el sitio donde el tumor comenzó a crecer (es decir, donde se originó). Como se usan en el presente documento,

los tumores "metastásicos" (o "secundarios") son aquellos que se han diseminado a otras partes del cuerpo desde el sitio original del tumor. En algunas realizaciones, los tumores metastásicos o secundarios son el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. En algunas realizaciones, los tumores metastásicos o secundarios no son genéticamente idénticos al tumor primario.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma invasivo de mama, carcinoma ductal invasivo de mama), cáncer de tejido del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, cáncer cerebral (por ejemplo, astrocitoma, glioblastoma, glioma, oligoastrocitoma)), cáncer endocrino o neuroendocrino (por ejemplo, cáncer suprarrenal (por ejemplo, carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, paraganglioma), tumores neuroendocrinos

múltiples de tipo I y tipo II, cáncer paratiroideo, tumores hipofisarios, cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer papilar de tiroides)), cáncer ocular (por ejemplo, cáncer uveal (por ejemplo, melanoma uveal)), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, cáncer anal, cáncer de vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso), cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma esofágico), cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares intrahepáticas), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, cáncer de células de los islotes pancreáticos), cáncer de intestino delgado o cáncer de estómago (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células en anillo de sello del estómago)), cáncer genitourinario (por ejemplo, cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal de células papilares, cromófobo renal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), cáncer de testículo (por ejemplo, tumores testiculares de células germinales) o cáncer de uréter), cáncer ginecológico (por ejemplo, cáncer de cuello uterino (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma endocervical, carcinoma mucinoso), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer seroso de ovario, cistoadenocarcinoma seroso de ovario), cáncer uterino (por ejemplo, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrioide uterino, carcinoma seroso uterino, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino) o cáncer vulvar), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de oído (por ejemplo, cáncer de oído medio), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer oral, cáncer de faringe (por ejemplo, cáncer de hipofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe), cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL positiva para cromosoma Filadelfia, ALL negativa para cromosoma Filadelfia), leucemia mieloide aguda (AML) (por ejemplo, leucemia promielocítica aguda (APL)), leucemia mieloide

crónica (CML)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL)), linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma folicular (FL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores foliculares (PTPCL-TFH), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o PTCL no especificado de otro modo (PTCL-NOS)), linfoma linfocítico pequeño (SLL)) o mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple)), tumores de Li-Fraumeni, cáncer de mesenterio (por ejemplo, cáncer de epiplón, cáncer peritoneal), cáncer pleural, cáncer respiratorio (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, mesotelioma, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), cáncer traqueal), sarcoma (por ejemplo, cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma, condrosarcoma) o sarcoma de tejidos blandos (sarcoma de Ewing, leiomiosarcoma, mixofibrosarcoma, rabdomiosarcoma)), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de timo (por ejemplo, timoma) o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma invasivo de mama, carcinoma ductal invasivo de mama), cáncer de tejido del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, cáncer cerebral (por ejemplo, astrocitoma, glioblastoma, glioma, oligoastrocitoma)), cáncer endocrino o neuroendocrino (por ejemplo, cáncer suprarrenal (por ejemplo, carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma, paraganglioma), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer papilar de tiroides)), cáncer ocular (por ejemplo, cáncer uveal (por ejemplo, melanoma uveal)), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de vías biliares (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso), cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma esofágico), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático) o cáncer de estómago (por ejemplo,

adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células en anillo de sello del estómago)), cáncer genitourinario (por ejemplo, cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal de células papilares, cromófobo renal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata) o cáncer de testículo (por ejemplo, tumores de células germinales de testículo)), cáncer ginecológico (por ejemplo, cáncer de cuello uterino (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma endocervical, carcinoma mucinoso), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario seroso, cistadenocarcinoma seroso de ovario) o cáncer de útero (por ejemplo, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrioide uterino, carcinoma seroso uterino, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino)), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL de linaje de linfocitos B (B-ALL), ALL positivo para cromosoma Filadelfia (por ejemplo, B-ALL positivo para cromosoma Filadelfia), ALL negativo para cromosoma Filadelfia (por ejemplo, B-ALL negativo para cromosoma Filadelfia)), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML)) o linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario nodular (NLPHL)), linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma folicular (FL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores foliculares (PTPCL-TFH), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o PTCL no especificado de otro modo (PTCL-NOS)), linfoma linfocítico pequeño (SLL)))), cáncer respiratorio (por ejemplo, cáncer de pulmón [por ejemplo, carcinoma de células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, mesotelioma, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), sarcoma (por ejemplo, leiomiosarcoma, mixofibrosarcoma), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de timo (por

ejemplo, timoma) o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico (por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores foliculares (PTPCL-TFH), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o PTCL no especificado de otro modo (PTCL-NOS)), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL)) o una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL de linaje de linfocitos B (B-ALL), ALL positiva para cromosoma Filadelfia (por ejemplo, B-ALL positiva para cromosoma Filadelfia), ALL negativa para cromosoma Filadelfia (por ejemplo, B-ALL negativa para cromosoma Filadelfia)), leucemia mieloide crónica (CML))), cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma) o cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC). En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML). En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL o ALL (por ejemplo, B-ALL). En algunas realizaciones, el cáncer es FL o DLBCL. En algunas realizaciones, el cáncer es DLBCL, FL, MCL o ALL (por ejemplo, B-ALL). Véanse, por ejemplo, Leeman-Neill y Bhagat, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 22.2 (2018): 143-152; Mlynarczyk and Melnick. *Immunological Reviews* 288.1 (2019): 214-239; Hurtz, Christian, *et al*., *Journal of Experimental Medicine* 208.11 (2011): 2163-2174; Deb, Dhruba, *et al*. *Cancer Research* 77.11 (2017): 3070-3081; Cárdenas, Mariano G., *et al*., *Clinical Cancer Research* 23.4

(2017): 885-893; Walker, Sarah R., *et al*., *Oncogene* 34.9 (2015): 1073-1082; Publicaciones Internacionales N.º WO 2021/080950, WO 2021/077010 y WO 2022/221673.

En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma folicular (FL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores foliculares (PTPCL-TFH)) o linfoma linfocítico pequeño (SLL))). En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es linfoma no Hodgkin de linfocitos B. En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es CD20 positivo. En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es linfoma no Hodgkin de linfocitos B CD20 positivo. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente para el linfoma no Hodgkin. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab u obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP (RITUXAN® (rituximab), ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona), o G-CHOP (GAZYVA® (obinutuzumab)), ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona). En algunos casos, el paciente ha sido tratado previamente con etopósido y R-CHOP (denominado R-EPOCH). En algunos casos, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP junto con lenalidomida, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, obinutuzumab, polatuzumab, pembrolizumab, durvalumab o mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con ciclofosfamida, vincristina, y prednisona (CVP), con o sin rituximab u

obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una terapia a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos). En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es linfoma no Hodgkin sin progresión (incluyendo enfermedad estable). En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es linfoma no Hodgkin recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es un linfoma no Hodgkin y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia.

En algunas realizaciones, el cáncer es DLBCL. En algunas realizaciones, el DLBCL se caracteriza por una translocación de *BCL2*, una translocación de *BCL6*, una mutación de *CD79B* (por ejemplo, H225Y, A205D, Y196del, Y196F, Y196D, Y207X, Y196N, A205fs, Y196S, Y196H, A205fs, T206fs, H194_E197delinsQ, E197G, K219T, E192fs o Y196C), una mutación de *EZH2* (por ejemplo, una

mutación de Y646F, Y646N, A682G o A692V), una translocación de *MYC*, una mutación de *MYD88* (por ejemplo, una mutación de L265P), una mutación de *NOTCH1* (por ejemplo, Q2394X, Q2501X, Q2459X, Y2490X, G2427fs, Q2444X, P2514fs, o P2517S), una *NOTCH2* mutación (por ejemplo, Q2285K, S2136fs, Q2361X, P2288fs, L2415fs, G2410fs, Q2409X, S2388X, I2304fs, Q2364X, Q2360fs, S2395X, E2261fs, M2267fs, Q2285fs, R2400X, P2303fs, Q2285fs, A2273fs, K2133fs, Q2389X, E2399X, E2290X, Q2325X, Y2340X, Y2392X, o E2411fs), a *TP53* mutación (e.g., R181C, E336A, R248W, P98fs, P152L, R280I, S149fs, P151H, G245D, Y236D, S127F, A161T, D148fs, M246I, Y126C, H179R, A159P, C238G, L93fs, Y220C, R283fs, G244D, G245S, E171X, R209X, T155_R156dup, E271K, R306X, G105D, L93fs, G262V, W53X, G244V, H214Y, R282W, R337C, Q331fs, R273G, R273C, C176Y, S215R, R213Q, I195T, G245R, I232T, R175H, Y126D, R273H, R196X, Y205C, C141Y, C229X, Y126N, P278S, P151S, Y236H, R282G, Y103X, V216M, G244S, G266E, V173A, V173fs, I254S, T125M, R342X, P152fs, Y205D, V274L, L257P, C135Y, C176R, Y234N, R248Q, G244R, Y234H, R248G, M237I, R213X, E258D, V173M, L252_I254del, L252I, Y234C, o C176F), supresión de *17p*, ganancia de *18q* o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el DLBCL tiene un reordenamiento en *BCL6*, una mutación *NOTCH2* (por ejemplo, Q2285K, S2136fs, Q2361X, P2288fs, L2415fs, G2410fs, Q2409X, S2388X, I2304fs, Q2364X, Q2360fs, S2395X, E2261fs, M2267fs, Q2285fs, R2400X, P2303fs, Q2285fs, A2273fs, K2133fs, Q2389X, E2399X, E2290X, Q2325X, Y2340X, Y2392X, E2411fs), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el DLBCL es un DLBCL que tiene un linfocito B de centro germinal (GCB) como célula de origen. En algunas realizaciones, el DLBCL es un DLBCL de tipo BN2 (por ejemplo, que tiene un reordenamiento en *BCL6* y/o una mutación en *NOTCH2*). En algunas realizaciones, el DLBCL es un DLBCL de tipo EZB (por ejemplo, que tiene una mutación en *EZH2* y/o una translocación en *BCL2*). En algunas realizaciones, el DLBCL es un DLBCL de grupo genético C1 (por ejemplo, que tiene un reordenamiento en *BCL6* y/o una mutación en *NOTCH2*). Véase, por ejemplo, Schmitz, Roland, *et al*. *New Engly Journal of Medicine* 378.15

(2018): 1396-1407; Chapuy, Bjoern, *et al*. *Nature Medicine* 24.5 (2018): 679-690 para obtener una descripción adicional de estas clasificaciones.

En algunas realizaciones, el cáncer es un FL. En algunas realizaciones, el FL tiene una translocación *BCL2* (por ejemplo, una translocación t(14;18)). En algunas realizaciones, el FL tiene una mutación *EZH2* (por ejemplo, una mutación Y646F, Y646N, A682G o A692V). Véase, por ejemplo, Kridel, Robert Laurie H. Sehn y Randy D. Gascoyne. *The Journal of Clinical Investigation* 122.10 (2012): 3424-3431. En algunas realizaciones, el cáncer es un FL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL. En algunas realizaciones, la B-ALL tiene un reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL, o una fusión MLL-PTD), es positiva para el receptor pre-linfocitos B (Pre-BCR+), tiene el cromosoma Filadelfia, es del tipo cromosoma Filadelfia, depende de la señalización de Ras, tiene una amplificación de *BCL2*, tiene una mutación *JAK2* (con o sin expresión elevada del factor 2 de tipo receptor de citocinas (CRLF2)), o una combinación de los mismos. Véanse, por ejemplo, Knight, Thomas y Julie Anne Elizabeth Irving. *Frontiers in Oncology* 4 (2014): 160; Geng, Huimin, *et al*. *Cancer Cell* 27.3 (2015): 409-425; Jain, Nitin, *et al. Blood*, 129.5 (2017): 572-581; y Hurtz, Christian, *et al*. *Genes & Development* 33.17-18 (2019): 1265-1279. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones,

un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene una B-ALL. En algunas realizaciones, la B-ALL es una B-ALL recidivante o refractaria después de dos o más líneas de terapia sistémica.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con otro agente antineoplásico, un agente quimioterápico, cirugía, radiación, un inhibidor multicinasa, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente para el DLBCL. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab u obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con lenalidomida junto con rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), opcionalmente junto con rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP (RITUXAN® (rituximab), ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona), o G-CHOP (GAZYVA® (obinutuzumab)), ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona). En algunos casos, el paciente ha sido tratado previamente con etopósido y R-CHOP (denominado R-EPOCH). En algunos casos, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP junto con lenalidomida, venetoclax, ibrutinib,

acalabrutinib, obinutuzumab, polatuzumab, pembrolizumab, durvalumab o mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una pauta que contiene mosunetuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una pauta que contiene epcoritamab. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una terapia a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos). En algunas realizaciones, el DLBCL es DLBCL no progresivo (incluyendo enfermedad estable). En algunas realizaciones, el DLBCL es DLBCL recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones,

un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene un DLBCL. En algunas realizaciones, el DLBCL es un DLBCL recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica.

En algunas realizaciones, el cáncer es un FL. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente para el FL. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab u obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con monoterapia de rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con bendamustina junto con rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con lenalidomida junto con rituximab u obinutuzumab (la combinación con rituximab se denomina en ocasiones "$R^2$"). En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), opcionalmente junto con rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP o G-CHOP. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una terapia a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK),

linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos). En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin es FL sin progresión (incluyendo enfermedad estable). En algunas realizaciones, el FL es FL recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es un FL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene un FL. En algunas realizaciones, el FL es un FL recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica.

En algunas realizaciones, el cáncer es un BL. En algunas realizaciones, el paciente no ha sido tratado previamente para el BL. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab u obinutuzumab como

monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con monoterapia de rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con bendamustina junto con rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP o G-CHOP. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y metotrexato (R-CODOX-M). En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab, ifosfamida, etopósido y citarabina (R-IVAC). En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab con etopósido con dosis ajustada, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina (DA-EPOCH-R). En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una terapia a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos). En algunas realizaciones, el BL es BL sin progresión (incluyendo enfermedad estable). En algunas realizaciones, el BL es BL recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por

ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es un BL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene un BL. En algunas realizaciones, el BL es un BL recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica.

En algunas realizaciones, el cáncer es un PTCL (por ejemplo, PTCL con un fenotipo de linfocitos T cooperadores foliculares (PTPCL-TFH), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o PTCL no especificado (PTCL-NOS)). En algunas realizaciones, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el PTCL. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab u obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con rituximab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con obinutuzumab como monoterapia o junto con una terapia o agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con monoterapia de rituximab u obinutuzumab. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con bendamustina junto con rituximab u obinutuzumab. En

algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con lenalidomida junto con rituximab u obinutuzumab (la combinación con rituximab se denomina en ocasiones "$R^2$"). En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), opcionalmente junto con rituximab u obinutuzumab (R-CVP o G-CVP, respectivamente). En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con R-CHOP o G-CHOP. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con una terapia a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos). En algunas realizaciones, el PTCL es PTCL no progresivo (incluyendo enfermedad estable). En algunas realizaciones, el PTCL es PTCL recidivante o refractario. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene rituximab. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que ha tenido una recidiva después de, o es refractario a, una pauta que contiene obinutuzumab. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es un PTCL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones, un compuesto de

Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene un PTCL. En algunas realizaciones, el PTCL es un PTCL recidivante o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica.

En algunas realizaciones, el cáncer es B-ALL. En algunas realizaciones, la B-ALL es B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo. En algunas realizaciones, la B-ALL es B-ALL con cromosoma Filadelfia negativo. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido previamente quimioterapia. En algunas realizaciones, el paciente ha sido tratado previamente con al menos un ciclo de inducción, consolidación, intensificación, y mantenimiento opcional. En algunos casos, la terapia de inducción puede incluir una antraciclina, vincristina, un corticoesteroide y ciclofosfamida. En algunas realizaciones, la antraciclina es doxorrubicina. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es dexametasona. En algunos casos, la combinación de doxorrubicina, vincristina, dexametasona, y ciclofosfamida se conoce como CVAD. En algunas realizaciones, la terapia de inducción puede incluir además un inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, un inhibidor de BCR-ABL para pacientes con esta fusión). En algunas realizaciones, la terapia de inducción puede incluir además asparaginasa (por ejemplo, para pacientes pediátricos). En algunos casos, la terapia de consolidación puede incluir metotrexato, citarabina, vincristina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, ciclofosfamida, y etopósido. En algunas realizaciones, la terapia de consolidación puede incluir además un inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, un inhibidor de BCR-ABL para pacientes con esta fusión). En algunas realizaciones, la terapia de consolidación puede incluir además asparaginasa (por ejemplo, para pacientes pediátricos). En algunos casos, la terapia de intensificación puede incluir una antraciclina, vincristina, un corticoesteroide y ciclofosfamida. En algunas realizaciones, la terapia de intensificación puede incluir además un inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, un inhibidor de BCR-ABL para

pacientes con esta fusión). En algunas realizaciones, la terapia de intensificación puede incluir además asparaginasa (por ejemplo, para pacientes pediátricos). Típicamente, las pautas pediátricas y para adultos jóvenes incluyen dosis acumulativas más altas de asparaginasa y vincristina, pero pueden tener dosis acumulativas más bajas de antraciclina y ciclofosfamida en comparación con las pautas para adultos. En cualquiera de estas fases del ciclo, se puede añadir una inmunoterapia anti CD20 (por ejemplo, rituximab) para los pacientes que expresan la proteína CD20 en las células. Véase, por ejemplo, Muffly, Lori y Emily Curran. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book* 2019.1 (2019): 17-23. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido una o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, el paciente ha recibido dos o más líneas de terapia sistémica. En algunas realizaciones, la B-ALL es B-ALL recidivante o refractaria. En algunas realizaciones de este tipo, el efecto del tratamiento se puede medir mediante la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de acontecimientos (SLA), supervivencia general (SG), tiempo hasta el fracaso del tratamiento, tasa de respuesta (por ejemplo, tasa de respuesta general, respuesta completa, respuesta parcial, o una combinación de los mismos), duración de la respuesta, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en el tratamiento de un paciente que tiene una B-ALL. En algunas realizaciones, la B-ALL

es una B-ALL recidivante o refractaria después de dos o más líneas de terapia sistémica.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con un primer agente antineoplásico al sujeto al que se le ha administrado una o más dosis del primer agente antineoplásico durante un período de tiempo.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar al sujeto una o más dosis de un primer agente antineoplásico durante un período de tiempo; y

(b) después (a), administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con el primer agente antineoplásico al sujeto.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar al sujeto una o más dosis de un primer agente antineoplásico durante un período de tiempo; y

(b) después (a), administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o junto con un segundo agente antineoplásico al sujeto.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 1.v.d. (una vez al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 2.v.d. (dos veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 3.v.d. (tres veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-**

**2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 4.v.d. (cuatro veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica c.2.d. (cada dos días) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 1.v.s. (una vez a la semana) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 2.v.s. (dos veces a la semana) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de cánceres que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 3.v.s. (tres veces a la semana) al sujeto.

La actividad de BCL6 también participa en la autoinmunidad. Véase, por ejemplo, Li, Qing, *et al*. *European Journal of Immunology* 50.4 (2020): 525-536; Pearce, Andrew C., *et al*. *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021); Venkatadri, Rajkumar, *et al*. *European Journal of Immunology* 52.5 (2022): 825-834; Patel, Preeyam S., *et al*. *Science Advances* 8.25 (2022): eabo1782; Ding, Shu, Yu Rao y Qianjin Lu. *Cellular & Molecular Immunology* 19.7 (2022): 863-865. En consecuencia, en el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una afección autoinmunitaria en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, por ejemplo, cualquiera de las afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente

documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como medicamento para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, por ejemplo, cualquiera de las afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, por ejemplo, cualquiera de las afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento de una afección autoinmunitaria, por ejemplo, cualquiera de las afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-

**aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria, por ejemplo, cualquiera de las afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento.

En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es hemofilia adquirida, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, vasculitis asociada a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (vasculitis ANCA), síndrome anti sintetasa, aterosclerosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, esclerodermia difusa, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra hospedadora (GVHD) (por ejemplo, enfermedad crónica de injerto contra hospedador (cGVHD)), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Hughes, enfermedad relacionada con IgG4, púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP), enfermedad inflamatoria intestinal, esclerodermia limitada, esclerosis múltiple, miastenia grave (MG), trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) (por ejemplo, neuromielitis óptica (NMO)), penfigoide, pénfigo, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, vitíligo, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es vasculitis ANCA, GVHD (por ejemplo, cGVHD), miastenia grave, NMO, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es vasculitis ANCA, síndrome anti sintetasa, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria), GVHD (por ejemplo, cGVHD), IgG4-RD, lupus (por ejemplo,

lupus eritematoso), ITP, MG (por ejemplo, MG positiva para tirosina cinasa específica del músculo (MuSK), EM, NMOSD (por ejemplo, NMO), pénfigo (por ejemplo, pénfigo vulgar), síndrome de Sjogren, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es vasculitis ANCA, síndrome anti sintetasa, GVHD (por ejemplo, cGVHD), TIP, MG (por ejemplo, MG positiva para tirosina cinasa específica del músculo (MuSK), NMOSD (por ejemplo, NMO), pénfigo, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección autoinmunitaria es artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria), GVHD (por ejemplo, cGVHD), IgG4-RD, lupus (por ejemplo, lupus eritematoso), MG (por ejemplo, MG positiva para tirosina cinasa específica del músculo (MuSK), EM, NMOSD (por ejemplo, NMO), pénfigo (por ejemplo, pénfigo vulgar), síndrome de Sjogren, o una combinación de las mismas. Véase, por ejemplo, Pearce, Andrew C., *et al*. *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021); Ding, Shu, Yu Rao y Qianjin Lu, *Cellular & Molecular Immunology* (2022): 1-3; Lee, Dennis SW, Olga L. Rojas y Jennifer L. Gommerman, *Nature Reviews Drug Discovery* 20.3 (2021): 179-199; y las Publicaciones Internacionales N.º WO 2020/014599; WO 2021/074620.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 1.v.d. (una vez al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se

dosifica 2.v.d. (dos veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 3.v.d. (tres veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 4.v.d. (cuatro veces al día) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 5.v.d. (cada dos días) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 1.v.s. (una vez a la semana) al sujeto. En algunas realizaciones de

cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 2.v.s. (dos veces a la semana) al sujeto. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento de afecciones autoinmunitarias que se proporcionan en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dosifica 3.v.s. (tres veces a la semana) al sujeto.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de un trastorno linfoproliferativo en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-**

**aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para el tratamiento de un trastorno linfoproliferativo, por ejemplo, cualquiera de los trastornos linfoproliferativos que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como medicamento para el tratamiento de un trastorno linfoproliferativo, por ejemplo, cualquiera de los trastornos linfoproliferativos que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno linfoproliferativo, por ejemplo, cualquiera de los trastornos linfoproliferativos proporcionados en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento de un trastorno linfoproliferativo, por ejemplo, cualquiera de los trastornos linfoproliferativos que se proporcionan en el presente documento.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno linfoproliferativo, por ejemplo, cualquiera de los trastornos linfoproliferativos que se proporcionan en el presente documento.

En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es el trastorno linfoproliferativo asociado al virus de Epstein-Barr.

También se proporciona un método para modular (por ejemplo, disminuir) la actividad de la proteína BCL6 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto. En algunas

realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas realizaciones, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, el "contacto" de una célula con un compuesto proporcionado en el presente documento incluye la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento a la célula, in vitro o in vivo, incluyendo, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en el presente documento en una muestra que contiene células (por ejemplo, cultivadas en cultivo o procedentes de un paciente), un organoide, o un organismo (por ejemplo, un animal (por ejemplo, un animal portador de un tumor), o un ser humano).

También se proporciona un método de modulación (por ejemplo, disminución) del nivel de proteína BCL6 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el nivel de proteína BCL6 disminuye al menos el 30 % (por ejemplo, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 97 % o al menos el 99 %) en comparación con una célula que no ha contactado con el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*, en donde

el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína BCL6. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas realizaciones, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en el presente documento.

También se proporciona un método de inducción de la ubiquitinación de una proteína BCL6 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína BCL6. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas realizaciones, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en el

presente documento.

También se proporciona un método de formación de un complejo ternario que comprende una proteína BCL6, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una proteína CRBN o fragmento de la misma en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína BCL6. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas realizaciones, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en el presente documento.

En el presente documento también se proporciona un método para inducir la degradación de una proteína BCL6 en una célula de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-**

**1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se proporciona un método de inhibición de la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo el método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

En el presente documento se proporciona además un método de aumento de la muerte celular, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo el método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento. También se proporciona en el presente documento un método para aumentar la muerte de células tumorales en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para aumentar la muerte celular tumoral.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas como se describen en el presente documento.

*Combinaciones*

En cualquiera de las indicaciones que se describen en el presente documento, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar como monoterapia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar antes de la administración de un agente terapéutico adicional o terapia adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de tiempo y después experimentar una resección, al menos parcial, del tumor. En algunas realizaciones, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo,

Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la resección, al menos parcial, del tumor.

En algunas realizaciones, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar un a o más dosis de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de tiempo y experimentar una o más rondas de radioterapia. En algunas realizaciones, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de una o más rondas de radioterapia.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, quimioterápico).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen:

agentes terapéuticos dirigidos a la vía RAS (por ejemplo, inhibidores de la vía Ras/RAF/MEK/PI3K, (por ejemplo, inhibidores de Ras, agentes terapéuticos dirigidos a KRas, inhibidores de SOS1, inhibidores de la interacción proteína-proteína SOS1/Ras, inhibidores de SHP2, inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR)), agentes terapéuticos dirigidos a cinasa (por ejemplo, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de Raf (por ejemplo, inhibidores de BRaf), inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de BTK, inhibidores de mTOR, inhibidores de CDK4/5, inhibidores de CDK4/6, inhibidores de MET, inhibidores de JAK (por ejemplo, inhibidores de JAK2), inhibidores de FAK, inhibidores de la familia ErbB (por ejemplo, inhibidores de EGFR, inhibidores de Her2), inhibidores de Src), inhibidores de menina, inhibidores de mTORC1, inhibidores de YAP, inhibidores del proteasoma, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de HSP90, inhibidores de PTEN, inhibidores del complejo represor 2 de Polycomb (PRC2) (por ejemplo, inhibidores de EZH1/2 o EZH2), inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores del punto de control, moduladores de la vía de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de BCL-2, inhibidores de BCL-$X_L$), inhibidores de XPO1, esteroides, agentes quimioterápicos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos al sistema inmunitario, incluyendo fármacos de imida inmunomoduladores (en ocasiones llamados "IMiD" o "CELMoD"), inmunoterapia (por ejemplo, terapias anti PD1, anti PD-L1, anti CD19, anti CD20, anti CD22, anti CD3, anti CD30, anti CD79B, o anti CD47, incluyendo anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos de una sola diana dirigidos a uno o más de PD1, PD-L1, CD19, CD20, CD22, CD3, CD30, CD79B, o CD47, anticuerpos biespecíficos (incluyendo los activadores de linfocitos T biespecíficos (BiTE)) dirigidos a uno o más de PD1, PD-L1, CD19, CD20, CD22, CD3, CD30, CD79B, o CD47, y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) que incorporan uno o más de anticuerpo PD1, PD-L1, CD19, CD20, CD22, CD3, CD30, CD79B, o CD47) o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, un inhibidor de PD-1, o un inhibidor de PD-L1), agentes terapéuticos a base de células (por ejemplo, terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK

modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos), y radioterapia.

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo biosimilar se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene la misma secuencia de aminoácidos primaria en comparación con un anticuerpo de referencia y, opcionalmente, puede tener diferencias detectables en las modificaciones posteriores a la traducción (por ejemplo, glucosilación y/o fosforilación) en comparación con el anticuerpo de referencia (por ejemplo, una glucoforma diferente).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK (por ejemplo, un inhibidor de JAK2), un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de menina, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BCL-$X_L$, un inhibidor de MCL-1, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (por ejemplo, un inhibidor de EZH1/2 o EZH2), un fármaco de imida inmunomodulador, un esteroide, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia, o una combinación de los mismos.

Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, se cree que el direccionamiento a BCL6 puede dar como resultado la inducción de genes que típicamente reprime, tales como *BCL2*. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2 (por ejemplo, venetoclax, navitoclax, lisaftoclax, obatoclax, pelcitoclax, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325, UBX-1967, ZN-d5, oblimersén (por ejemplo, oblimersén sódico) o beclanorsén).

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es alpelisib (BYL719), amdizalisib, apitolisib (GDC-0980), bimiralisib, buparlisib (BKM120), copanlisib (ALIQOPA™, BAY80-6946) (por ejemplo, diclorhidrato de copanlisib o un hidrato de diclorhidrato de copanlisib), dactolisib (NVP-BEZ235, BEZ-235), dezapelisib, dordaviprona, duvelisib (por ejemplo, un hidrato de duvelisib), eganelisib, fimepinostat, gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), idelalisib, inavolisib, leniolisib (por ejemplo, fosfato de leniolisib), linperlisib, omipalisib (GSK2126458, GSK458), parsaclisib, pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147, SAR245408), paxalisib,

rigosertib, risovalisib, seletalisib, serabelisib (TAK-117, MLN1117, INK 1117), sonolisib (PX-866), taselisib (GDC-0032, RG7604), umbralisib (por ejemplo, tosilato de umbralisib), voxtalisib (XL756, SAR245409), wortmannina, zandelisib, AMG 511, AMG319, ASN003, AZD8835, BGT-226 (NVP-BGT226), CH5132799, CUDC-907, GDC-0077, GDC-0084 (RG7666), GS-9820, GSK1059615, GSK2636771, KIN-193 (AZD-6428), LY2023414, LY294002, PF-04691502, PI-103, PKI-402, PQR309, SAR260301, SF1126, SHC-014748-M, TQ-B-3525, VS-5584 (SB2343), WX-037, XL-765, ZSTK474, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es alpelisib, amdizalisib, apitolisib, bimiralisib, buparlisib, copanlisib (por ejemplo, diclorhidrato de copanlisib o un hidrato de diclorhidrato de copanlisib), dactolisib, dezapelisib, dordaviprona, duvelisib (por ejemplo, un hidrato de duvelisib), eganelisib, fimepinostat, gedatolisib, idelalisib, inavolisib, leniolisib (por ejemplo, fosfato de leniolisib), linperlisib, parsaclisib, paxalisib, risovalisib, seletalisib, serabelisib, sonolisib, tenalisib, umbralisib (por ejemplo, tosilato de umbralisib), zandelisib, PF-04691502, SHC-014748-M, TQ-B-3525, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de Abl (por ejemplo, inhibidor de BCR-Abl) es asciminib (por ejemplo, clorhidrato de asciminib), bafetinib, bosutinib (por ejemplo, bosutinib monohidrato), danusertib, dasatinib (por ejemplo, dasatinib monohidrato), flumatinib (por ejemplo, mesilato de flumatinib), imatinib (por ejemplo, mesilato de imatinib), nilotinib (por ejemplo, monocloruro de nilotinib monohidrato), olverembatinib (por ejemplo, mesilato de olverembatinib), ponatinib (por ejemplo, clorhidrato de ponatinib), radotinib (por ejemplo, diclorhidrato de radotinib), ruserontinib, vandetanib, AN-019, AT-9283, IkT-148009, NPB-001-056, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de Abl. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de Abl. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL de tipo cromosoma Filadelfia, y la terapia o agente terapéutico adicional es un

inhibidor de Abl. En algunas realizaciones, el inhibidor de Abl se selecciona del grupo que consiste en imatinib, dasatinib, ponatinib, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de BTK es abivertinib, acalabrutinib, atuzabrutinib, branebrutinib, dasatinib (por ejemplo, dasatinib monohidrato), edralbrutinib (SHR-1459), elsubrutinib, evobrutinib, fenebrutinib, ibrutinib, luxeptinib, nemtabrutinib, olafertinib, nemtabrutinib, orelabrutinib, pirtobrutinib, remibrutinib, rilzabrutinib, espebrutinib, sunvozertinib, tirabrutinib (por ejemplo, clorhidrato de tirabrutinib), tolebrutinib, vecabrutinib, zanubrutinib, AC-0058 (AC-0058TA), BMS-986142, CT-1530, DTRMWXHS-12, LY-3337641 (HM-71224), M-7583, TAS-5315, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de BTK es abivertinib, acalabrutinib, atuzabrutinib, branebrutinib, dasatinib (por ejemplo, dasatinib monohidrato), edralbrutinib, elsubrutinib, evobrutinib, fenebrutinib, ibrutinib, nemtabrutinib, orelabrutinib, pirtobrutinib, remibrutinib, rilzabrutinib, sunvozertinib, tirabrutinib (por ejemplo, clorhidrato de tirabrutinib), tolebrutinib, zanubrutinib, AC-0058, BMS-986142, DTRMWXHS-12, LY-3337641, TAS-5315, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL pre-BCR+, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL dependiente de la señalización de Ras, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el inhibidor de BTK es ibrutinib o acalabrutinib.

En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es abrocitinib, baricitinib, brepocitinib, decernotinib, delgocitinib, deuruxolitinib, elsubrutinib, fedratinib (por ejemplo, diclorhidrato de fedratinib monohidrato), filgotinib (por ejemplo, maleato de filgotinib), gandotinib, gusacitinib, ilginatinib, itacitinib, ivarmacitinib, izencitinib, jaktinib, momelotinib, nezulcitinib, pacritinib (por ejemplo, citrato de pacritinib), peficitinib (por ejemplo, bromhidrato de peficitinib), povorcitinib (INCB-54707), ropsacitinib, ruxolitinib (por ejemplo, fosfato de ruxolitinib), solcitinib, tasocitinib (por

ejemplo, citrato de tofacitinib), tinengotinib, upadacitinib (por ejemplo, upadacitinib hidrato), zasocitinib, AGA-201, ATI-1777, ATI-501, ESK-001, GLPG-3667, INCB-52793, LNK-01001, LNK-01003, R-348, TD-8236, TLL-018, TQ-05105, VTX-958, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es abrocitinib, baricitinib, brepocitinib, decernotinib, delgocitinib, deuruxolitinib, fedratinib (por ejemplo, diclorhidrato de fedratinib monohidrato), filgotinib (por ejemplo, maleato de filgotinib), gandotinib, gusacitinib, ilginatinib, itacitinib, ivarmacitinib, izencitinib, jaktinib, momelotinib, nezulcitinib, pacritinib (por ejemplo, citrato de pacritinib), peficitinib (por ejemplo, bromhidrato de peficitinib), povorcitinib (INCB-54707), ropsacitinib, ruxolitinib (por ejemplo, fosfato de ruxolitinib), solcitinib, tasocitinib (por ejemplo, citrato de tofacitinib), tinengotinib, upadacitinib (por ejemplo, upadacitinib hidrato), zasocitinib, AGA-201, ATI-1777, ATI-501, ESK-001, GLPG-3667, LNK-01001, LNK-01003, R-348, TD-8236, TLL-018, TQ-05105, VTX-958, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con mutante JAK2 (por ejemplo, $JAK2^{R683G}$ o $JAK2^{I682F}$), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con mutante JAK2 (por ejemplo, $JAK2^{R683G}$ o $JAK2^{I682F}$) con una expresión elevada de CRLF2, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK y un inhibidor de BCL-2 (por ejemplo, venetoclax).

En algunas realizaciones, el inhibidor de BRaf es avutometinib (RO5126766), dabrafenib (por ejemplo, mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (por ejemplo, BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (por ejemplo, tosilato de sorafenib), vemurafenib (por ejemplo, ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, PLX-4720, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es avutometinib (RO5126766), binimetinib (MEKTOVI®, MEK162), cobimetinib (por ejemplo, fumarato de

cobimetinib, COTELLIC®), mirdametinib (PD0325901), pimasertib (MSC1936369B), refametinib, selumetinib (por ejemplo, sulfato de selumetinib, AZD6244), trametinib (por ejemplo, dimetilsulfóxido de trametinib, GSK-1120212), zapnometinib, CI1040 (PD184352), CS3006, FCN-159, GSK-1120212, NFX-179, PD98059, SHR7390, TAK-733, WX-554, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es avutometinib, binimetinib, cobimetinib (por ejemplo, fumarato de cobimetinib), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (por ejemplo, sulfato de selumetinib), trametinib (por ejemplo, dimetilsulfóxido de trametinib, GSK-1120212), zapnometinib, FCN-159, NFX-179, TAK-733, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de menina es revumenib (por ejemplo, fumarato de revumenib), ziftomenib, BMF-219, DS-1594, JNJ-6617, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de menina. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de menina.

En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersén (por ejemplo, oblimersén sódico), beclanorsén, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325, UBX-1967, ZN-d5, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersén (por ejemplo, oblimersén sódico), beclanorsén, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con amplificación de *BCL2*, y la terapia o

agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

En algunas realizaciones, el cáncer es un FL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

En algunas realizaciones, el cáncer es un MCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-$X_L$ es lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, pelcitoclax, mirzotamab clezutoclax, ABBV-155, APG-1252-12A, AZD-0466, DT-2216, PA-15227, UBX-1325, UBX-1967, XZ-739, 753-B, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCL-$X_L$ es lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de MCL-1 es omacetaxina (por ejemplo, mepesuccinato de omacetaxina).

En algunas realizaciones, el inhibidor de XPO1 es eltanexor, felezonexor, selinexor, verdinexor, BIIB-100, JS-110, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de XPO1 es selinexor.

En algunas realizaciones, el inhibidor del PRC2 es lirametostat, tazemetostat (por ejemplo, bromhidrato de tazemetostat), tulmimetostat (CPI-0209), valemetostat (por ejemplo, tosilato de valemetostat), EBI-2511, HH-2853, HM-97662, PF-6821497, SHR-2554, XNW-5004, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor del PRC2 es un inhibidor de EZH1/2, un inhibidor de EZH2, o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de EZH2 y/o EZH1/2 se describen en las Publicaciones Internacionales N.º WO 2011/140325, WO 2012/005805, WO 2012/050532, WO 2012/118812, WO 2012/142513, WO 2012/142504, WO 2013/049770, WO 2013/039988, WO

2013/067300, WO 2015/141616, WO 2017/084494, WO 2018/210296, WO 2018/210302, WO 2019/091450, WO 2019/204490, WO 2019/226491, WO 2020/063863, WO 2020/171606, WO 2020/228591, WO 2021/016414, WO 2021/063332, WO 2021/063340, WO 2021/180235 y WO 2022/035303.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2 (por ejemplo, un inhibidor EZH1/2 o EZH2). En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL (por ejemplo, B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo, B-ALL con cromosoma Filadelfia negativo, o B-ALL con un reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD)), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2. En algunas realizaciones, el cáncer es un FL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2 (por ejemplo, un inhibidor EZH1/2 o EZH2). En algunas realizaciones, el cáncer es un MCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2 (por ejemplo, un inhibidor EZH1/2 o EZH2).

A continuación se muestra una secuencia de EZH2 humana de tipo natural de ejemplo. Esta es una de varias isoformas de EZH2 y se entenderá que la numeración de restos puede cambiar basándose en la isoforma de referencia.

SEQ ID NO: 1 (UniParc ID UPI000006D77C):

MGQTGKKSEKGPVCWRKRVKSEYMRLRQLKRFRRADEVKSMFSSNRQKILERT
EILNQEWKQRRIQPVHILTSVSSLRGTRECSVTSDLDFPTQVIPLKTLNAVASVPIM
YSWSPLQQNFMVEDETVLHNIPYMGDEVLDQDGTFIEELIKNYDGKVHGDRECG
FINDEIFVELVNALGQYNDDDDDDDGDDPEEREEKQKDLEDHRDDKESRPPRKF
PSDKIFEAISSMFPDKGTAEELKEKYKELTEQQLPGALPPECTPNIDGPNAKSVQR
EQSLHSFHTLFCRRCFKYDCFLHRKCNYSFHATPNTYKRKNTETALDNKPCGPQ
CYQHLEGAKEFAAALTAERIKTPPKRPGGRRRGRLPNNSSRPSTPTINVLESKDT
DSDREAGTETGGENNDKEEEEKKDETSSSSEANSRCQTPIKMKPNIEPPENVEW
SGAEASMFRVLIGTYYDNFCAIARLIGTKTCRQVYEFRVKESSIIAPAPAEDVDTPP
RKKKRKHRLWAAHCRKIQLKKDGSSNHVYNYQPCDHPRQPCDSSCPCVIAQNF
CEKFCQCSSECQNRFPGCRCKAQCNTKQCPCYLAVRECDPDLCLTCGAADHW

DSKNVSCKNCSIQRGSKKHLLLAPSDVAGWGIFIKDPVQKNEFISEYCGEIISQDE
ADRRGKVYDKYMCSFLFNLNNDFVVDATRKGNKIRFANHSVNPNCYAKVMMVN
GDHRIGIFAKRAIQTGEELFFDYRYSQADALKYVGIEREMEIP

En algunas realizaciones, el esteroide es dexametasona, prednisona, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el fármaco de imida inmunomodulador es avadomida, lenalidomida, iberdomida, pomalidomida, talidomida, CC-99282, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la terapia o agente terapéutico adicional es lenalidomida y rituximab u obinutuzumab.

En algunas realizaciones, la terapia anti CD19 es blinatumomab (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab) o un biosimilar del mismo), coltuximab ravtansina, inebilizumab (por ejemplo, inebilizumab-cdon, o un biosimilar del mismo), loncastuximab tesirina (por ejemplo, loncastuximab tesirine-lpilo, o un biosimilar del mismo), obexelimab, tafasitamab (por ejemplo, tafasitamab-cxix, o un biosimilar del mismo), dDT-2219, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD19 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab) o un biosimilar del mismo). En algunas realizaciones, la terapia anti CD19 es un anticuerpo biespecífico anti CD19 y anti CD3 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab) o un biosimilar del mismo). En algunas realizaciones, la terapia anti CD19 es un conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, coltuximab ravtansina, loncastuximab tesirina (por ejemplo, loncastuximab tesirina-lpilo, o un biosimilar del mismo)).

En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es divozilimab, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), ibritumomab tiuxetán (por ejemplo, ZEVALIN® (ibritumomab tiuxetán), o un biosimilar del mismo), mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), obinutuzumab (por ejemplo, GAZYVA® (obinutuzumab), o un biosimilar del mismo),

ocrelizumab (por ejemplo, OCREVUS® (ocrelizumab), o un biosimilar del mismo), odronextamab, ofatumumab (por ejemplo, ARZERRA® (ofatumumab), o un biosimilar del mismo), plamotamab, rituximab (por ejemplo, RITUXAN® (rituximab), o un biosimilar del mismo (por ejemplo, rituximab-abbs, rituximab-arrx, rituximab-pvvr, ACELLBIA® (rituximab), HALPRYZA® (rituximab), HANLIKON® (rituximab), RIXATHON® (rituximab), REDITUX™ (rituximab), Retuxira (rituximab), BI-695500, GB-241, Mabion-CD20, RTXM-83, SAIT-101), ublituximab (por ejemplo, ublituximab-xiiy, o un biosimilar del mismo), veltuzumab, zuberitamab, MIL-62, SCT-400, TQB-2303, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), plamotamab, odronextamab, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es un anticuerpo biespecífico anti CD20 y anti CD3 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), plamotamab, odronextamab, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es un conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, ibritumomab tiuxetán (por ejemplo, ZEVALIN® (ibritumomab tiuxetán), o un biosimilar del mismo).

En algunas realizaciones, la terapia o agente terapéutico adicional es rituximab. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de rituximab y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**)))

o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento. En algunas realizaciones de este tipo, el cáncer es un FL.

En algunas realizaciones, la terapia o agente terapéutico adicional es obinutuzumab. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de obinutuzumab y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento. En algunas realizaciones de este tipo, el cáncer es un FL.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es terapia anti CD20. En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es rituximab, obinutuzumab, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un FL, y la terapia o agente terapéutico adicional es terapia anti CD20. En algunas realizaciones, la terapia anti CD20 es rituximab, obinutuzumab, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la terapia anti CD22 es un conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, inotuzumab ozogamicina.

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es terapia anti CD22. En algunas realizaciones, la terapia anti CD22 es un conjugado anticuerpo anti CD22-fármaco (por ejemplo, inotuzumab ozogamicina, o un biosimilar del mismo).

En algunas realizaciones, la terapia anti CD3 es blinatumomab (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab), o un biosimilar del mismo), catumaxomab, elranatamab, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), ertumaxomab, glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), linvoseltamab, mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), odronextamab, otelixizumab,

plamotamab, talquetamab, tarlatamab, tebentafusp (por ejemplo, tebentafusp-tebn, o un biosimilar del mismo), teclistamab (por ejemplo, teclistamab-cqyv, o un biosimilar del mismo), teplizumab (por ejemplo, teplizumab-mzwv, o un biosimilar del mismo), visilizumab, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD3 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, blinatumomab (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab), o un biosimilar del mismo), catumaxomab, elranatamab, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), ertumaxomab, glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), linvoseltamab, mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), plamotamab, odronextamab, talquetamab, tarlatamab, tebentafusp (por ejemplo, tebentafusp-tebn, o un biosimilar del mismo), teclistamab (por ejemplo, teclistamab-cqyv, o un biosimilar del mismo), biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD3 es un anticuerpo biespecífico anti CD3 y anti CD19 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, BLINCYTO® (blinatumomab) o un biosimilar del mismo). En algunas realizaciones, la terapia anti CD3 es un anticuerpo biespecífico anti CD20 y anti CD3 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, epcoritamab (por ejemplo, epcoritamab-bysp, o un biosimilar del mismo), glofitamab (por ejemplo, COLUMVI® (glofitamab), o un biosimilar del mismo), mosunetuzumab (por ejemplo, mosunetuzumab-axgb, o un biosimilar del mismo), plamotamab, odronextamab, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la terapia anti CD30 es brentuximab, brentuximab vedotina, iratumumab, AFM-13, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD30 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, AFM-13). En algunas realizaciones, la terapia anti CD30 es un conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, brentuximab vedotina, o un biosimilar del mismo).

En algunas realizaciones, la terapia anti CD79B es polatuzumab (por ejemplo, polatuzumab vedotina (por ejemplo, polatuzumab vedotina-piiq, o un biosimilar del mismo)), MGD-010, RG-7986, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD79B es polatuzumab (por ejemplo, polatuzumab vedotina (por ejemplo, polatuzumab vedotina-piiq, o un biosimilar del mismo)), MGD-010, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD79B es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, MGD-010). En algunas realizaciones, la terapia anti CD79B es un conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, polatuzumab vedotina (por ejemplo, polatuzumab vedotina-piiq, o un biosimilar del mismo)).

En algunas realizaciones, la terapia anti PD1 es balstilimab, budigalimab, cadonilimab, camrelizumab, cemiplimab (por ejemplo, cemiplimab-rwlc, o un biosimilar del mismo), cetrelimab, dostarlimab (por ejemplo, dostarlimab-gxly, o un biosimilar del mismo), ezabenlimab, geptanolimab, ivonescimab, nivolumab (por ejemplo, OPDIVO® (nivolumab), o un biosimilar del mismo), nofazinlimab, pembrolizumab (por ejemplo, KEYTRUDA® (pembrolizumab), o un biosimilar del mismo), penpulimab, pidilizumab, pimivalimab, prolgolimab, pucotenlimab, retifanlimab (por ejemplo, retifanlimab-dlwr, o un biosimilar del mismo), rilvegostomig, rosnilimab, rulonilimab, sasanlimab, serplulimab, sintilimab (por ejemplo, TYVYT® (sintilimab), o un biosimilar del mismo), spartalizumab, tebotelimab, tislelizumab, toripalimab, volrustomig, vudalimab, zimberelimab, QL-1604, HX-009, INCB-086550, RG-6139, BAT-1306, SG-001, AZD7709, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti PD1 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, cadonilimab, ivonescimab, rilvegostomig, tebotelimab, volrustomig, vudalimab, AZD7709, HX-009, RG-6139, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos). En algunas realizaciones, la terapia anti PD1 es un anticuerpo biespecífico anti PD1 y anti CD47 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, HX-009, o un biosimilar del mismo).

En algunas realizaciones, la terapia anti PD-L1 es adebrelimab, atezolizumab (por ejemplo, TECENTRIQ® (atezolizumab), o un biosimilar del mismo), avelumab (por ejemplo, BAVENCIO® (avelumab), o un biosimilar del mismo), bintrafusp alfa, cosibelimab, danburstotug, durvalumab (por ejemplo, IMFINZI® (durvalumab), o un biosimilar del mismo), envafolimab (por ejemplo, ENWEIDA® (envafolimab), o un biosimilar del mismo), erfonrilimab, pacmilimab, socazolimab, sugemalimab (por ejemplo, CEJEMLY® (sugemalimab), o un biosimilar del mismo), A-167, APL-502, AUPM-170, BNT-311, SHR-1701, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti PD-L1 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, erfonrilimab, BNT-311, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos).

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es INCB-086550.

En algunas realizaciones, la terapia anti CD47 es lemzoparlimab, letaplimab, magrolimab, 6MW-3211, AO-176, CPO-107, HX-009, TTI-621, TTI-622, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD47 es lemzoparlimab, magrolimab, HX-009, TTI-621, TTI-622, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia anti CD47 es un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, HX-009). En algunas realizaciones, la terapia anti CD47 es un anticuerpo biespecífico anti CD47 y anti PD1 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, HX-009, o un biosimilar del mismo).

En algunas realizaciones, la terapia a base células es terapia celular adoptiva (por ejemplo, terapia CAR T, linfocitos citolíticos inducidos por citocinas (CIK), linfocitos citolíticos naturales (por ejemplo, linfocitos NK modificados con CAR)) o terapia celular armada con anticuerpos. En algunas realizaciones, la terapia a base de células es terapia CAR T. En algunas realizaciones, la terapia a base de células es axicabtagén ciloleucel (por ejemplo, YESCARTA® (axicabtagén ciloleucel), o un biosimilar del mismo), brexucabtagén autoleucel (por ejemplo, TECARTUS® (brexucabtagén autoleucel), o un biosimilar del mismo), inaticabtagén autoleucel, lisocabtagén maraleucel (por ejemplo, BREYANZI® (lisocabtagén maraleucel), o un

biosimilar del mismo), rapcabtagén autoleucel, relmacabtagén autoleucel (por ejemplo, CARTEYVA® (relmacabtagén autoleucel), o un biosimilar del mismo), tisagenlecleucel (por ejemplo, KYMRIAH® (tisagenlecleucel), o un biosimilar del mismo), varnimcabtagén autoleucel (por ejemplo, IMN-003A, o un biosimilar del mismo), zamtocabtagén autoleucel, BZ-019, CD19CAR CTL, CTL-119, TAK-007, XLCART-001, biosimilares de los mismos, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia. En algunas realizaciones, la quimioterapia es CVAD, hyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona), CHOP, R-CHOP, G-CHOP, EPOCH, R-EPOCH, Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, y prednisona), R-CODOX-M, R-IVAC, DA-EPOCH-R, CVP, R-CVP, G-CVP, CVD (ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina, incluida mini-CVD), bendamustina con rituximab u obinutuzumab, metotrexato-citarabina, vincristina (con o sin esteroides (por ejemplo, dexametasona)), nelarabina, un agente hipometilante (por ejemplo, azacitidina y/o decitabina), CALGB8811 o quimioterapia multiagente de inspiración pediátrica (por ejemplo, GRAALL-2003, COG AALL-0434, CCG-1961, CALGB 10403 o el régimen DFCI).

En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL, y la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia (por ejemplo, CVAD). En algunas realizaciones, el cáncer una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), y la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia (por ejemplo, CVAD). En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo, y la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia (por ejemplo, CVAD). En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL de tipo cromosoma Filadelfia, y la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia (por ejemplo, CVAD). En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL pre-BCR+, y la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia (por ejemplo, CVAD). En algunas realizaciones, el cáncer es una B-ALL dependiente de

la señalización de Ras, y la terapia o agente terapéutico adicional es una quimioterapia (por ejemplo, CVAD).

En algunas realizaciones, el cáncer es un FL, y la terapia o agente terapéutico adicional es R-CHOP. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-CHOP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como tratamiento para un tumor primario. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-CHOP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es R-CHOP. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-CHOP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como tratamiento para un tumor primario. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-CHOP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es R-EPOCH. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-EPOCH y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como tratamiento para un tumor primario. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de R-EPOCH y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento.

En algunas realizaciones, el cáncer es un DLBCL, y la terapia o agente terapéutico adicional es Pola-R-CHP. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de Pola-R-CHP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como tratamiento para un tumor primario. En algunas de dichas realizaciones, la combinación de Pola-R-CHP y un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como terapia de mantenimiento.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o

(**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa junto con una o más etapas de inducción, consolidación, intensificación o mantenimiento en una pauta quimioterápica.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un agente terapéutico adicional, para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional son eficaces juntos para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el método comprende administrar (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de este tipo, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2 (por ejemplo, un inhibidor de EZH1/2 o un inhibidor de EZH2 (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de EZH1/2 o los inhibidores de EZH2 descritos en el presente documento)), y el cáncer es un cáncer que tiene una alteración EZH2. En un aspecto de esta realización, la alteración EZH2 es una mutación en el resto 27, resto 34, resto 59, resto 141, resto 162, resto 172, resto 197, resto 238, resto 239, resto 246, resto 395, resto 401, resto 452, resto 510, resto 516, resto 556, resto 583, resto 618, resto 644, resto 646, resto 682, resto 690, resto 692, resto 716, resto 732, resto 744, resto 745, o una combinación de los mismos,

con respecto a la SEQ ID NO. 1. En otro aspecto de esta realización, la alteración EZH2 es una translocación. En otro aspecto de esta realización, la mutación EZH2 es R27*, R34*, E59*, Q141*, E162*, V172Cfs*11, E197Rfs*12, E238*, E239*, E246*, G395Efs*29, E401Kfs*22, E401*, Y452*, K510Yfs*3, X516_splice, S556*, R583*, X618_splice, S644*, Y646F, Y646N, Y646S, R690G, R690H, A692V, F716Lfs*24, X732_splice, I744Mfs*25, E745Afs*24, EZH2-AUTS2, EZH2-TMEM176B, GALNT11-EZH2, o una combinación de las mismas. En otro aspecto de esta realización, la mutación EZH2 es en el resto 646, resto 682 o resto 692 con respecto a la SEQ ID NO. 1. En otro aspecto de esta realización, la mutación EZH2 es Y646F, Y646N, A682G o A692V con respecto a la SEQ ID NO: 1. En otro aspecto de esta realización, el cáncer es un linfoma (por ejemplo, FL o DLBCL) y la mutación EZH2 es Y646F, Y646N, A682G o A692V con respecto a la SEQ ID NO: 1.

Estos agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar con una o más dosis del compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como parte de la misma forma farmacéutica o de formas farmacéuticas separadas, a través de la misma vía de administración o de vías de administración diferentes, y/o en el mismo esquema de administración o en esquemas de administración diferentes, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-**

**a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas simultáneamente, por separado o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosis combinada. Cuando se administran simultáneamente, los dos agentes se pueden administrar como una forma farmacéutica individual (por ejemplo, una forma farmacéutica fija) o como dosificaciones separadas (por ejemplo, formas farmacéuticas no fijas).

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la patología, retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la patología (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede

significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan indistintamente y se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección a tratar y/o prevenir.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico.

Como se usa en el presente documento, "sujeto pediátrico" se refiere a un sujeto menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir en varias subpoblaciones que incluyen: recién nacidos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (de 1 mes a dos años de edad); niños (de dos años a 12 años); y adolescentes (de 12 a 21 años (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook de Pediatrics*, 15.ª Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al*. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2.ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas realizaciones, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad hasta menos de dos años, desde dos años hasta menos de 12 años, o desde 12 años hasta 21 años (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas realizaciones, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días hasta menos de 1 año, desde un mes hasta menos de cuatro meses, desde tres meses hasta menos de siete meses, desde seis meses hasta menos de 1 año, des 1 año hasta menos de 2 años, desde 2 años hasta menos de 3 años, desde 2 años hasta menos de siete años, desde 3 años hasta menos de 5 años, desde 5 años hasta menos de 10 años, desde 6 años hasta menos de 13 años, desde 10 años hasta menos de 15 años, o desde 15 años hasta menos de

22 años.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" significa retrasar el inicio, la reaparición o la propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección descrita en el presente documento, o de un síntoma de los mismos.

La expresión "agencia reguladora" se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU. (FDA).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para (i) tratar una enfermedad, trastorno o afección, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección particular, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección particular que se describe en el presente documento. La cantidad de un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero puede no obstante determinarse rutinariamente por un experto en la materia.

**Composiciones farmacéuticas y administración**

*General*

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se administra en forma de una composición farmacéutica que incluye el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos se pueden administrar junto con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de polietilenglicol 1000 de d-α-tocoferol, tensioactivos usados en formas farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de liberación poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa de lana. También se pueden usar ciclodextrinas tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar el suministro de los compuestos descritos en el presente documento. Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contienen un compuesto como se describe en el presente documento en el intervalo del 0.005 % al 100 % y el resto se compone de excipientes no tóxicos. Las composiciones contempladas pueden contener el 0.001 %-100 % de un compuesto proporcionado en el presente documento, en una realización, el 0.1-95 %, en otra realización, el 75-85 %, en una realización adicional, el 20-80 %. Los métodos reales para preparar tales formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos

en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

*Vías de administración y componentes de composición*

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, puede administrarse a un sujeto que lo necesita por cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameníngea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En determinadas realizaciones, una vía de administración preferida es parenteral (por ejemplo, intratumoral).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), o (**I-a-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**)), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, puede administrarse por vía oral a un sujeto

que lo necesita. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, se cree que los pacientes pueden preferir la dosificación oral (por ejemplo, frente a la dosificación IV) por conveniencia, percepción de eficacia y/o experiencia pasada.

Las composiciones se pueden formular para la administración parenteral, por ejemplo, formuladas para inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, dichas composiciones se pueden preparar como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso para preparar soluciones o suspensiones mediante la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol líquido y polietilenglicol y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, tiomersal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se puede lograr la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones

de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con diversos de los demás ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los mencionados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

Se analizan inyecciones intratumorales, por ejemplo, en Lammers, *et al*., *"Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia*. **2006,** *10*, 788–795.

Los excipientes farmacológicamente aceptables útiles en la composición rectal como gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, sin limitación, uno cualquiera o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (como ungüentos de PEG), glicerina, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de distintos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, anóxido SBN, vainilla aceite esencial, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter cetoestearílico de macrogol, caprilocaprato de cocoilo, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto

de semilla de pomelo, metilsulfonil metano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitamina A y E y acetato de potasio.

En determinadas realizaciones, los supositorios se pueden preparar mezclando el compuesto descrito en el presente documento con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En otras realizaciones, las composiciones para la administración rectal están en forma de enema.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o una composición farmacéutica de los mismos, son adecuados para la administración local en el tracto digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas.).

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o: a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede contener agentes tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de

gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una realización, las composiciones adoptarán la forma de una forma farmacéutica unitaria tal como una píldora o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona en el presente documento, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma farmacéutica sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de celulosa o gelatina). También se contemplan formas farmacéuticas unitarias en las que uno o más compuestos proporcionados en el presente documento o agentes activos adicionales están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos bicapa; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas farmacéuticas orales con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Son bien conocidos diversos conservantes e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En determinadas realizaciones, los excipientes son estériles y generalmente están libres de materias no deseadas. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales y ya conocidas. Para diversas formas farmacéuticas orales, excipientes tales como comprimidos y cápsulas no se requiere esterilidad. El estándar USP/NF suele ser suficiente.

En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas orales sólidas pueden incluir uno o más componentes que predisponen química y/o

estructuralmente la composición para el suministro de los compuestos al estómago o al GI inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transverso y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Se describen técnicas de formulación de ejemplo en, por ejemplo, Filipski, K.J., *et al*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802..

Los ejemplos incluyen técnicas dirigidas al tubo gastrointestinal superior, por ejemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas de direccionamiento al GI inferior. Para dirigirse a diversas regiones del tubo intestinal, se encuentran disponibles varios recubrimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Típicamente, estos materiales son polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en intervalos de pH específicos, seleccionados en función de la región del GI de liberación deseada del fármaco. Estos materiales también actúan para proteger los fármacos lábiles a los ácidos del líquido gástrico o limitar la exposición en los casos donde el principio activo puede ser irritante para el tubo GI superior (por ejemplo, serie de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (acetato ftalato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas farmacéuticas que responden a la flora local en el tubo GI, cápsulas de suministro al colon con presión controlada y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de cinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir ungüentos y cremas. Los ungüentos son preparaciones semisólidas que típicamente se basan en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo

seleccionado típicamente son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, a menudo aceite en agua o agua en aceite. Las bases en crema típicamente son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada en ocasiones fase "interna", generalmente está compuesta por vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa por lo general, aunque no necesariamente, excede en volumen a la fase oleosa y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Al igual que con otros portadores o vehículos, la base del ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilamelares reticuladas interbicapa, nanopartículas o micropartículas biodegradables a base de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o a base de polianhídrido, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

*Dosificaciones*

Las dosificaciones pueden variar según las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto particular que se esté empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular se puede determinar por un experto en la técnica médica. La dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día o mediante medios que proporcionen suministro continuo.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran a una dosis de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a

aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.1 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg).

*Pautas*

Las dosis anteriores se pueden administrar en una base diaria (por ejemplo, como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no diaria (por ejemplo, en días alternos, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas realizaciones, el período de administración de un compuesto descrito en el presente documento es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o mas. En una realización más, un período durante el cual se detiene la administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una realización, un compuesto terapéutico se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra realización, se administra un compuesto terapéutico durante un primer período y un segundo período después del primer período, deteniéndose la

administración durante el segundo período, seguida de un tercer período donde se inicia la administración del compuesto terapéutico y después un cuarto período después del tercer período donde se detiene la administración. En un aspecto de esta realización, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período donde se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En una realización más, un período de administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una realización más, un período durante el cual se detiene la administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

Como se usa en el presente documento, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

"API" se refiere a un principio farmacéutico activo.

El término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, portador, disolvente o material encapsulante. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. *Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.ª ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia,

PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.ª ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.ª ed.*; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.ª ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa al organismo al que se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En determinados casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En algunos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en el presente documento con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares, o por otros métodos previamente determinados. La expresión "sales farmacológicamente aceptables" no está específicamente limitada en la medida en que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en el presente documento forman con una base incluyen los siguientes: sales de los mismos con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de los mismos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de los mismos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácidos, que se ilustran específicamente por sales de adición de ácidos con los siguientes: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico:ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,

ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento "excipientes"), tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica incluyendo, pero sin limitación: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

**Preparación de los compuestos**

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar de diversas formas usando materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de intermedios fácilmente preparados, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o a la luz de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

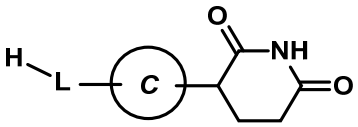
Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener de la bibliografía científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque se limitarse a una o varias fuentes, textos clásicos, tales como R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., March' s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia de la síntesis orgánica útiles y reconocidos conocidos por los expertos en la técnica.

Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente divulgación.

Los procesos sintéticos divulgados en el presente documento pueden tolerar una amplia diversidad de grupos funcionales; por lo tanto, se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado al final o cerca del final del proceso general, aunque en determinados casos puede ser deseable convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

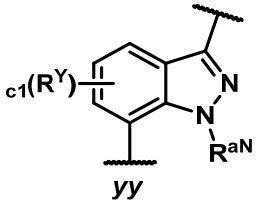
En el presente documento también se proporcionan compuestos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (**I**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-a**) (por ejemplo, Fórmula (**I-aa-1**), (**I-aa-2**), (**I-aa-3**), (**I-aa-4**), (**I-aa-5**), o (**I-aa-6**)), Fórmula (**I-bb**) (por ejemplo, Fórmula (**I-bb-1**) o (**I-bb-2**), o Fórmula (**I-b**) (por ejemplo, Fórmula (**I-b-1**) o (**I-b-2**))) o Fórmula (**II**), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

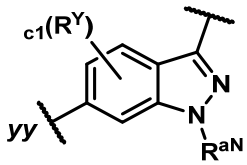
En el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (**SI**):




Fórmula (**SI**)

o sales de los mismos, en donde:

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en: 

y 

, en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste

en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$, y ***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$; y

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\boldsymbol{bb}$,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

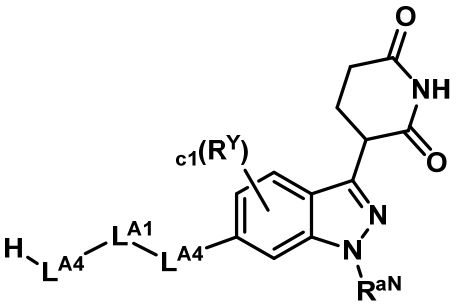
cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

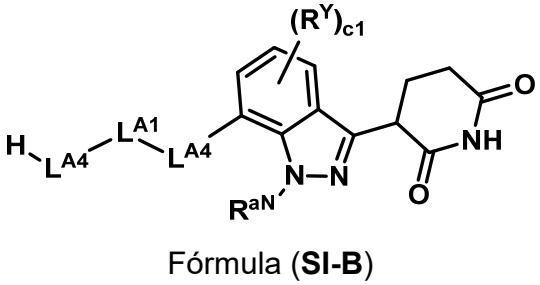
En algunas realizaciones de Fórmula (**SI**), **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$.

En algunas realizaciones de Fórmula (**SI**), **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\boldsymbol{bb}$; y cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI**) son compuestos de Fórmula (**SI-A**) y Fórmula (**SI-B**):




Fórmula (**SI-A**)




Fórmula (**SI-B**)

o sales de los mismos, en donde:

**c1** es 0 o 1;

$\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F;

$\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones de Fórmula **(SI-A)** y Fórmula **(SI-B)**, cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

En algunas realizaciones de Fórmula **(SI-A)** y Fórmula **(SI-B)**, cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

En algunas realizaciones de Fórmula **(SI-A)** y Fórmula **(SI-B)**, un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

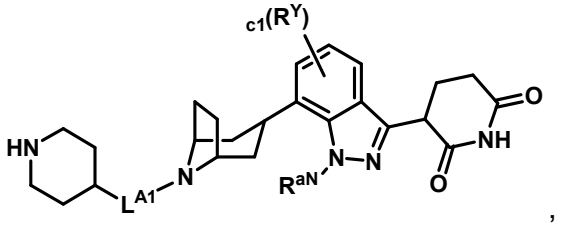
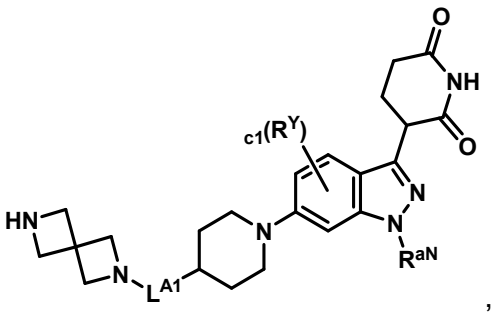
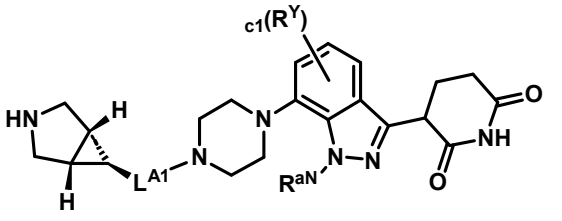
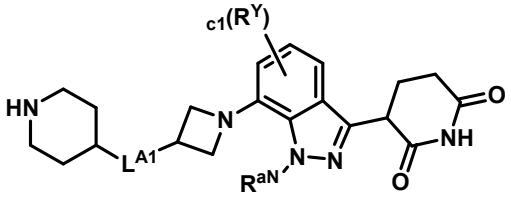
En algunas realizaciones de Fórmula **(SI-A)** y Fórmula **(SI-B)**, un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico unido por puente de 6-12 (por ejemplo, 7, 8 o 9) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

En algunas realizaciones de Fórmula **(SI-A)** y Fórmula **(SI-B)**, un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

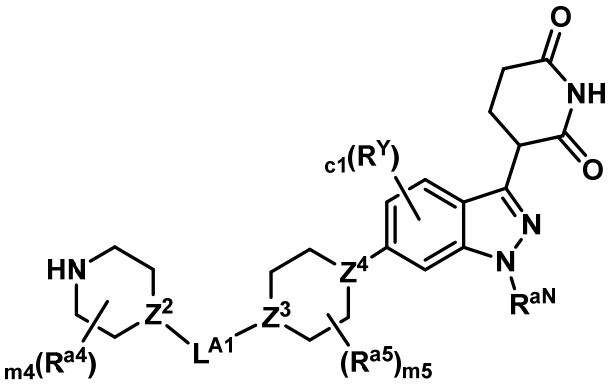
el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico condensado de 6-12 (por ejemplo, 6) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (**SI-A**) y Fórmula (**SI-B**) pueden ser

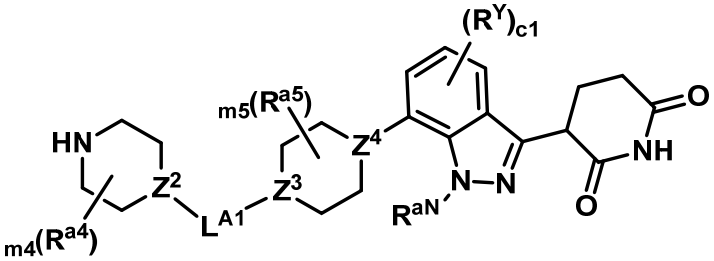

,

,

o

, o

una sal de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-A**) y Fórmula (**SI-B**) son compuestos de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), respectivamente:



Fórmula (**SI-A-1**)



Fórmula (**SI-B-1**)

o sales de los mismos, en donde:

**c1** es 0 o 1;

$\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F;

$\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

$\mathbf{Z^2}$, $\mathbf{Z^3}$, y $\mathbf{Z^4}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a4}}$, y N, con la condición de que al menos uno de $\mathbf{Z^3}$ y $\mathbf{Z^4}$ es N; cuando $\mathbf{Z^2}$ es N, entonces $\mathbf{Z^3}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y cuando $\mathbf{Z^3}$ es N, $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$;

**m4** y **m5** son independientemente 0, 1 o 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{a5}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

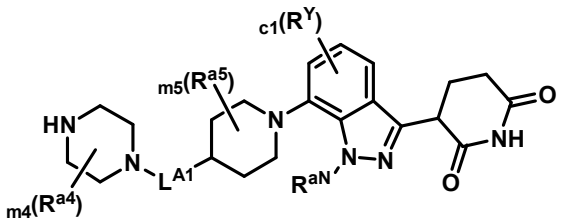
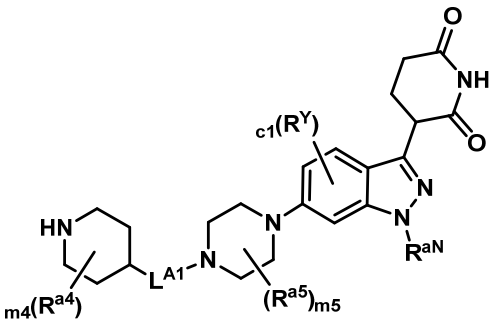
En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), $\mathbf{Z^2}$ es N; $\mathbf{Z^3}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y $\mathbf{Z^4}$ es N.

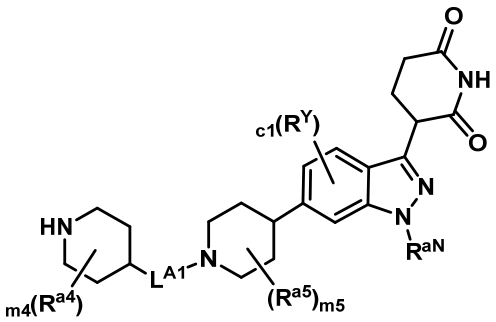
En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y $\mathbf{Z^4}$ es N.

En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), $\mathbf{Z^3}$ es N; $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y $\mathbf{Z^4}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$.

En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y **m5** es 0. Por ejemplo, **m4** puede ser 1; y **m5** puede ser 0.

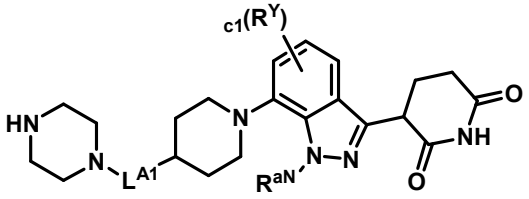
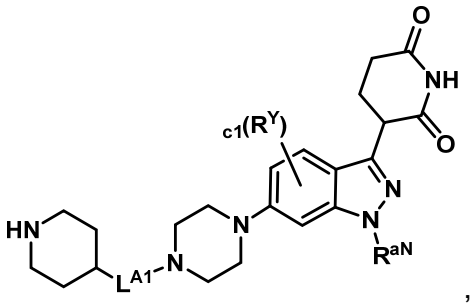
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**) se seleccionan del grupo que consiste en:

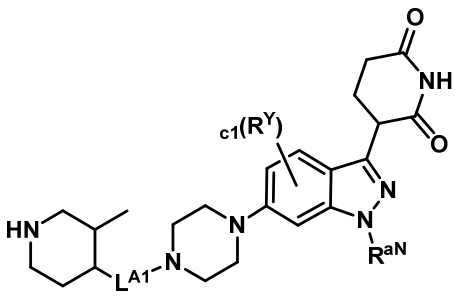
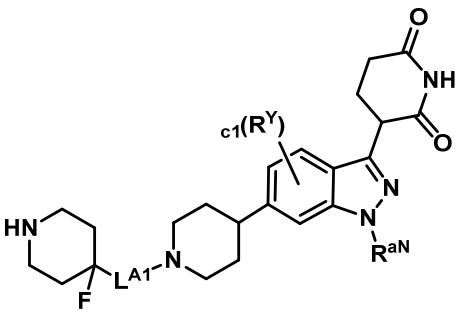


y


, o una sal de los mismos.

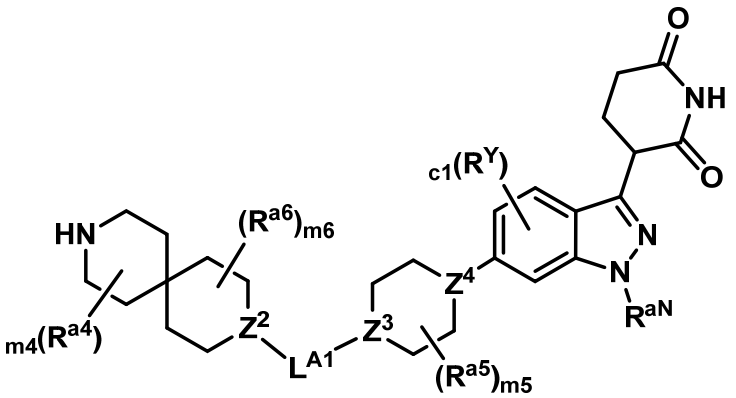
En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**), uno de **m4** y **m5** es 1; y el otro de **m4** y **m5** es 0. Por ejemplo, **m4** puede ser 1; y **m5** puede ser 0.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (**SI-A-1**) y Fórmula (**SI-B-1**) pueden ser

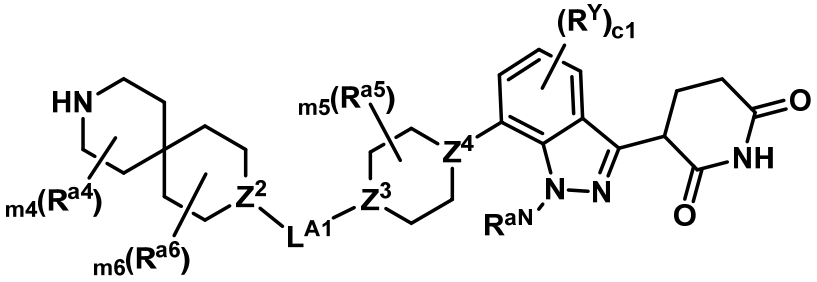


,


o

, o una sal de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-A**) y Fórmula (**SI-B**) son compuestos de Fórmula (**SI-A-2**) y Fórmula (**SI-B-2**), respectivamente:



Fórmula (**SI-A-2**)



Fórmula (**SI-B-2**)

o sales de los mismos, en donde:

**c1** es 0 o 1;

$\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F;

$\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

$\mathbf{Z^2}$, $\mathbf{Z^3}$, y $\mathbf{Z^4}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a4}}$, y N, con la condición de que al menos uno de $\mathbf{Z^3}$ y $\mathbf{Z^4}$ es N; cuando $\mathbf{Z^2}$ es N, entonces $\mathbf{Z^3}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$; y cuando $\mathbf{Z^3}$ es N, $\mathbf{Z^2}$ es CH o C$\mathbf{R^{a4}}$;

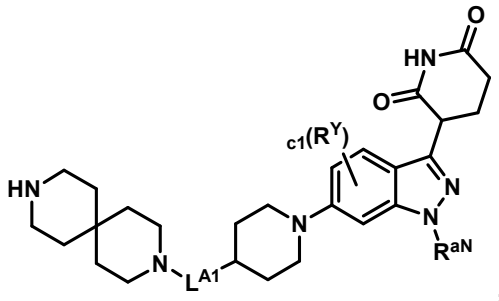
**m4**, **m5**, y **m6** son independientemente 0, 1 o 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$, $\mathbf{R^{a5}}$ y $\mathbf{R^{a6}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

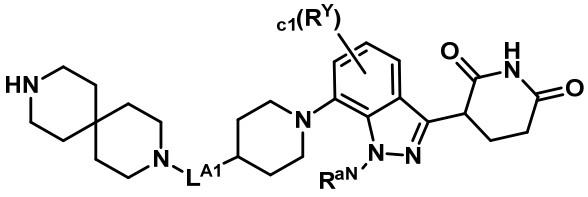
En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-2**) y Fórmula (**SI-B-2**), $Z^2$ es N; $Z^3$ es CH o C$R^{a4}$; y $Z^4$ es N.

En algunas realizaciones de Fórmula (**SI-A-2**) y Fórmula (**SI-B-2**), $Z^3$ es N; $Z^2$ es CH o C$R^{a4}$; y $Z^4$ es N.

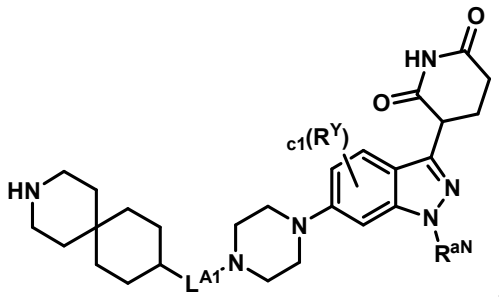
Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (**SI-A-2**) y Fórmula (**SI-B-2**) pueden ser



,



o



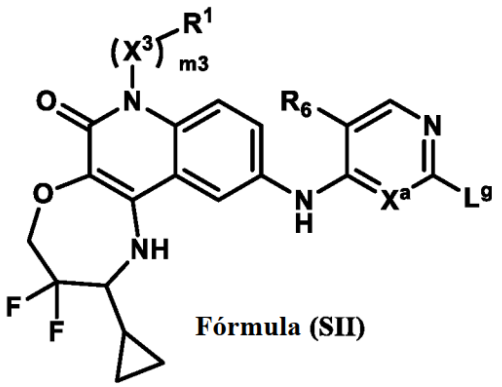
, o una sal de los mismos.

Las realizaciones de ejemplo de los compuestos de una o más de las Fórmulas (**SI**), (**SI-A**), (**SI-B**), (**SI-A-1**), (**SI-B-1**), (**SI-A-2**) y (**SI-B-2**) incluyen determinados compuestos descritos en los Ejemplos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 19, 22, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 51, 53, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 71, 79, 83, 85, 86, 90, 95, 107, 108, 114, 115, 116, 117, 118, 123, 124, 125, 126, 130, 131, 133, 134, 135, 136,137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 146, 147, 148 y 151.

En el presente documento también se proporcionan métodos de preparación de compuestos de Fórmula (**I-aa**) como se representan en la **Esquema 1**,

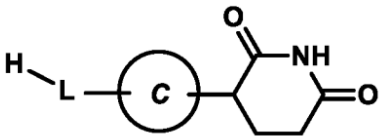
comprendiendo los métodos hacer reaccionar compuestos de Fórmula (**SII**) con compuestos de Fórmula (**SI**) para proporcionar compuestos de Fórmula (**I-aa**):

**Esquema 1**

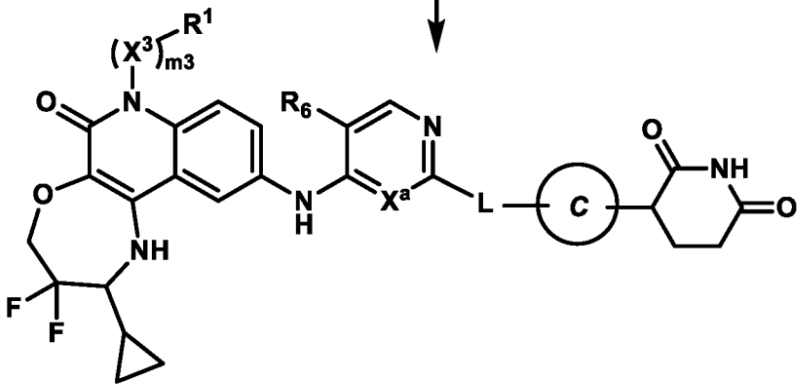


**Fórmula (SII)**

+



**Fórmula (SI)**



**Fórmula (I-aa)**

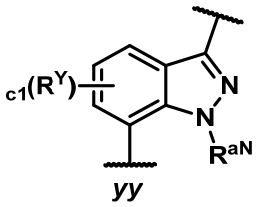
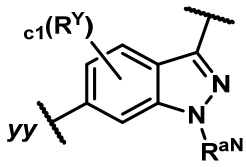
en donde:

**$L^g$** es halo (por ejemplo, -Cl);

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-C(=O)-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***; y

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

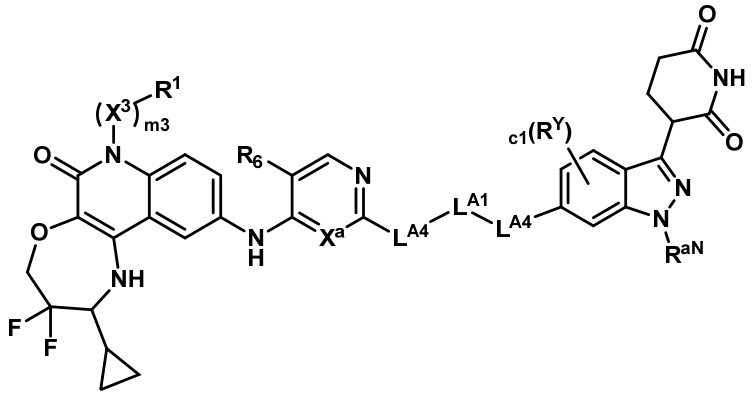
cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden hacer reaccionar los compuestos de Fórmula (**SII**) con los compuestos de Fórmula (**SI**) en condiciones adecuadas para reacciones de $S_NAr$. En algunas realizaciones, los métodos comprenden hacer reaccionar los compuestos de Fórmula (**SII**) con los compuestos de Fórmula (**SI**) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente apropiado. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMSO o MeCN). En algunas

realizaciones, los métodos comprenden calentar los compuestos de Fórmula (**SII)** con los compuestos de Fórmula (**SI**) a una temperatura de al menos 60 °C (por ejemplo, calentar la reacción a 60-135 °C, 70-120 °C, 70-110 °C o 80-110 °C).

En algunas realizaciones de los métodos, los compuestos de Fórmula (**SI**) son compuestos de Fórmula (**SI-A**), proporcionando de este modo un compuesto de la siguiente fórmula:

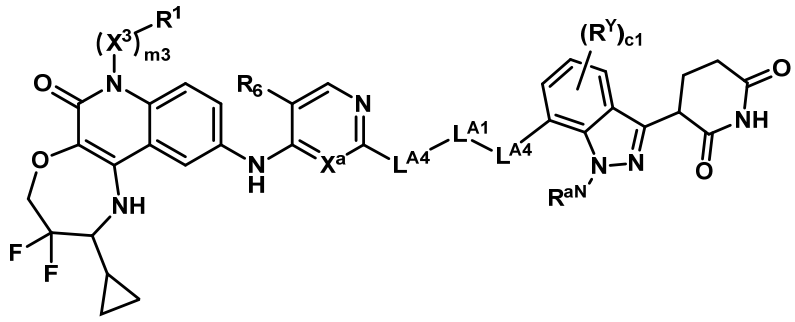


en donde **m3, $X^3$**, **$R^1$**, **$R^6$** y **$X^a$** son como se definen para la Fórmula (**SII**) en cualquier parte del presente documento; y

cada **$L^{A4}$**, **$L^{A1}$**, **c1**, **$R^Y$** y **$R^{aN}$** son como se definen para la Fórmula (**SI-A**) en cualquier parte del presente documento.

En algunas realizaciones de los métodos, los compuestos de Fórmula (**SI-A**) son compuestos de Fórmula (**SI-A-1**). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-A**) son compuestos de Fórmula (**SI-A-2**).

En algunas realizaciones de los métodos, los compuestos de Fórmula (**SI**) son compuestos de Fórmula (**SI-B**), proporcionando de este modo compuestos de la siguiente fórmula:



en donde **m3, $X^3$**, **$R^1$**, **$R^6$** y **$X^a$** son como se definen para la Fórmula (**SII**) en cualquier parte del presente documento; y

cada **$L^{A4}$**, **$L^{A1}$**, **c1**, **$R^Y$**, y **$R^{aN}$** son como se definen para la Fórmula (**SI-B**) en cualquier parte del presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-B**) son compuestos de Fórmula (**SI-B-1**). En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (**SI-B**) son compuestos de Fórmula (**SI-B-2**).

**EJEMPLOS**

En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento, el producto final de una secuencia de reacción química descrita se representa estructuralmente con una o más notaciones estereoquímicas mejoradas en uno o más centros estereogénicos. Los ejemplos de dichas notaciones incluyen *o1*, *o2* y similares. En algunos de estos ejemplos, en el nombre químico del mismo compuesto, a cada uno de dicho uno o más centros estereogénicos se le asigna una configuración provisional (por ejemplo, (*R*) o (*S*)) basada en la representación de cuña/guion de la fórmula estructural. Sin embargo, se debe entender que el uno o más centros estereogénicos tienen configuraciones consistentes con la una o más notaciones estereoquímicas mejoradas, como se describe en el presente documento. En consecuencia, a menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida y los intermedios que conducen a estos compuestos incorporan notaciones estereoquímicas mejoradas en los centros estereogénicos correspondientes, a pesar de las asignaciones provisionales proporcionadas en sus nombres químicos.

Por ejemplo, basándose en las notaciones *o1* y *o2* encontradas en los centros estereogénicos vecinales, el **Compuesto 465d** en el **Ejemplo 112** es un único estereoisómero seleccionado de:

3-(7-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona;

3-(7-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona;

3-(7-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona; y

3-(7-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona.

El producto intermedio proporcionado en la primera etapa del mismo ejemplo incorpora las notaciones *o1* y *o2*. Por lo tanto, es un estereoisómero individual seleccionado de:

(6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo;

(6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo;

(6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo; y

(6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo.

Para mayor aclaración, se proporciona un nombre químico que tiene en cuenta la una o más notaciones estereoquímicas mejoradas para el producto final que tiene una o más notaciones estereoquímicas mejoradas en uno o más centros estereogénicos. Este nombre químico está entre corchetes (es decir, "[]").

Cuando un centro estereogénico está marcado con un asterisco ("*") en el nombre químico de un compuesto que tiene más de un centro estereogénico, el centro estereogénico marcado con el asterisco está resuelto, pero su configuración absoluta es (R) o (S). Como tal, en un nombre químico en donde un centro

estereogénico está marcado con el asterisco, ese estereocentro debe marcarse con una notación estereoquímica mejorada *o1* en su estructura correspondiente.

Por ejemplo, el nombre químico que contiene un asterisco para el **Compuesto 380b** es:

[3-(7-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona], como se incluye en el **Ejemplo 9**.

Cuando el nombre químico de un compuesto contiene dos centros estereogénicos marcados con asteriscos, estos dos centros estereogénicos pueden tener configuraciones (R) o (S), ya sea de manera coordinada o independiente, de conformidad con las notaciones *ox* (por ejemplo, *o1* u *o2*) en la **Tabla C1** para el compuesto correspondiente.

Cuando dos centros estereogénicos están marcados *o1* y *o1* en una estructura de compuesto, y están marcados con asteriscos en el nombre químico, entonces la estereoquímica relativa entre los dos centros estereogénicos (por ejemplo, relación *sin* o *anti*) es la representada por el nombre, pero las configuraciones absolutas de los dos centros estereogénicos pueden variar concertadamente (por ejemplo, un compuesto designado (R*,R*) es un estereoisómero seleccionado de (R,R) y (S,S); para evitar dudas, el compuesto designado (R*,R*) no tiene configuraciones (S,R) o (R,S) a través de estos estereocentros).

Cuando dos estereocentros están marcados *o1* y *o2* en una estructura de compuesto, y están marcados con asteriscos en el nombre químico, entonces la configuración de los dos estereocentros puede variar independientemente (por ejemplo, un compuesto designado (R*,R*) es un estereoisómero seleccionado de (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R)). Por ejemplo, el nombre químico de un compuesto que tiene dos asteriscos para el **Compuesto 465d** es:

[3-(7-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-

metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona], como se incluye en el **Ejemplo 112**.

**Procedimientos generales**

**Condiciones de ejemplo de HPLC prep.:**

**Método A:** ACCQ-Prep (Teledyne); Columna/dimensiones: Columna Gemini NX-C18 (250 x 30 mm, tamaño de poro de 5 µm) 100 Å, Phenomenex; Fase móvil A: FA al 0.1 % en Agua; Fase móvil B: FA al 0.1 % en $CH_3CN$; Gradiente: 10 % de B inicial, 2 min del 10 % de B, 5.4 min de 40 % de B, 9.6 min de 44 % de B, 11.1 min de 100 % de B y 14 min de 100 % de B; Caudal: 55 ml/min.

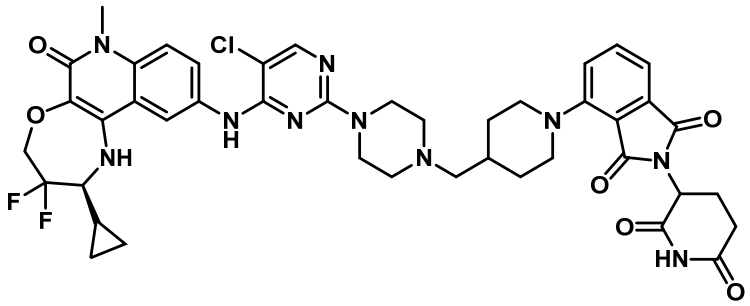
**Método B:** Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19 x 300 mm, 7 um; Fase móvil A: ácido fórmico al 0.1 % en $H_2O$, Fase móvil B: $CH_3CN$; Gradiente (Tiempo/% de B): 0/10, 2/10, 10/25, 16/25, 16.1/100, 20/100, 20/10, 23/10; Caudal: 18 ml/min.

**Método C:** Columna/Dimensiones: X-SELECT-C18 (25 x 150 mm, 5 um); Fase móvil A: Ácido fórmico al 0.1 % en $H_2O$; Fase móvil B: $CH_3CN$ al 100 %; Gradiente (Tiempo/% de B): 0/15, 1/15, 10/30, 16/30, 16.1/100, 18/100, 18.1/15, 20/15; Caudal: 18 ml/min.

**Método D:** Columna/Dimensiones: Acquity UPLC BEH C18, 1.7 um (50 mm x 2.1 mm); Fase móvil A: Ácido fórmico al 0.1 % en $H_2O$; B: Ácido fórmico al 0.1 % en $CH_3CN$; Gradiente (T % de B): 0/3, 1.0/3, 7.0/95, 7.5/95, 9.0/3, 10/3; Caudal: 0.5 ml/min.

**Ejemplo 1**

**Síntesis de 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 374a)**

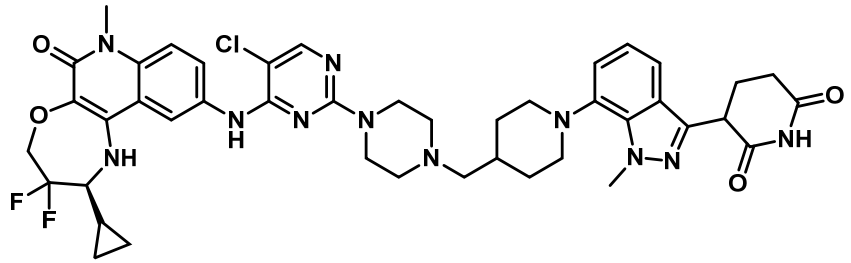


Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (preparada usando métodos publicados, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud Internacional N.º WO 2019/197842 o WO 2021/074620) (67.7 mg, 145 µmol) y clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)isoindolin-1,3-diona (preparado usando métodos publicados, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud Internacional N.º WO 2021/226262, WO 2020/113233, WO 2021/077010, WO 2019/121562 o WO 2020/264499) (84.5 mg, 178 µmol) en DMSO (1.00 ml) se trató con *N*,*N*-diisopropiletilamina (93.4 mg, 126 µl, 723 µmol), se calentó a 110 °C durante 20 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.45 µm y después se purificó mediante HPLC prep. para obtener 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (27.0 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 33.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.09 – 4.87 (m, 1H), 4.48 – 4.20 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.78 (d, *J* = 13.9 Hz, 4H), 2.57 (d, *J* = 24.5 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 5H), 2.12 (s, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.27 (d, *J* = 15.2 Hz, 4H), 0.64 (s, 1H), 0.45 (s, 2H), 0.29 (s, 1H). **LC-MS (ESI)**: *m*/*z* = 871.4 $[M + H]^+$.

**Ejemplo 2.**

**Síntesis de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-**

**il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 101a)**



**Preparación de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25.0 g, 0.13 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (39.60 g, 0.16 mmol) y ácido acético (7.80 g, 0.13 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (42.5 g, 0.20 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla de 100-200, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 418.12 $[M+H]^-$.

**Preparación de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 0.06 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió Pd/C (7.5 g) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol al 30 % en DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se recogió y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración usando hexano y dietil éter para proporcionar 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.0 g) en

forma de un sólido de color amarillo. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.29 (s, 4H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.27-2.25 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.17-1.14 (m, 2H).

**Preparación de 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol**

A una solución de 7-bromo-3-yodo-1*H*-indazol (20 g, 61.93 mmol, 1.0 *equiv.*) en THF (50 ml) se le añadió t-BuOK (13.90 g, 123.87 mmol, 2.0 *equiv.*) a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió $CH_3I$ (26.37 g, 185.80 mmol, 11.57 ml, 3.0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condiciones del 20-100 % durante 50 min; 100 % durante 20 min, ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (15 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 336.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol**

Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (17.34 g, 41.55 mmol, 1.0 *equiv.*), 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (14 g, 41.55 mmol, 1.0 *equiv.*), ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (6.79 g, 8.31 mmol, 0.2 *equiv.*) y $Cs_2CO_3$ (40.61 g, 124.65 mmol, 3.0 *equiv.*) en THF (200 ml) y agua (40 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. Después, la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar **el disolvente.** El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, **éter de petróleo / acetato de etilo = 1/0** a 10**/1**) para obtener 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (15.1 g) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS (ESI)**: m/z = 502.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.34 g, 1.20 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (0.50 g, 1.00 mmol). La reacción se purgó con

argón durante 15 minutos, se añadieron carbonato de cesio (0. 98 g, 3.00 mmol) y Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.05 g, 0.05 mmol), y la reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla de 100-200, acetato de etilo al 27 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 703.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g, 0.68 mmol) en DCM (4.8 ml) se le añadió HCl 4 *M* en dioxano (2.8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol (0.45 g) en forma de un semisólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.60 Hz, 2H), 7.41-7.42 (m, 9H), 7.30-7.31 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.60 Hz, 4H), 4.32 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.51-2.51 (m, 3H), 2.28-2.30 (m, 1H).

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

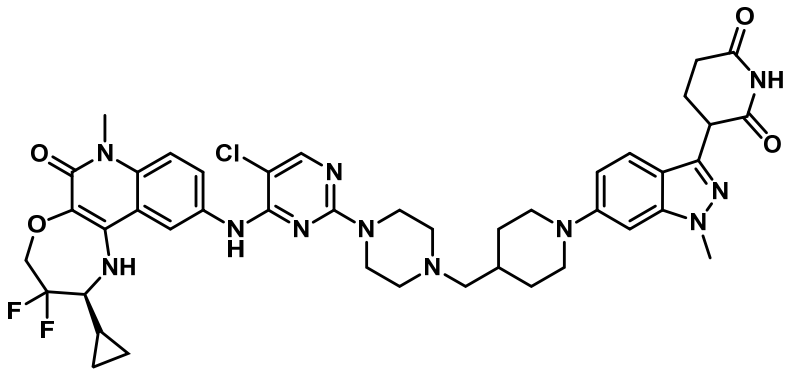
A una solución agitada de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol (0.45 g, 0.75 mmol) en DMF (4.50 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (seco) (0.45 g). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno purgando con presión de globo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a

través de celite y se lavó con un exceso de THF al 30 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se trituró con metanol y dietil éter para proporcionar 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 425 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (35.0 mg, 1.00 *equiv*., 74.7 µmol) y diclorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (44.6 mg, 1.20 *equiv*., 89.7 µmol) en MeCN (0.600 ml) se trató con DIPEA (38.6 mg, 52.1 µl, 4.00 *equiv*., 299 µmol) y se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (17.6 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, J = 36.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 2.67 (s, 4H), 2.35 (d, J = 17.2 Hz, 5H), 2.22 (s, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.35 (s, 2H), 0.70 (s, 1H), 0.52 (s, 2H), 0.36 (s, 1H), 0.07 (s, 2H). **LC-MS (ESI)**: 2*m*/*z* = 428.9 $[M + H]^+$.

**Ejemplo 3. Síntesis de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 102a)**



**Preparación de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol**

A una solución de 6-bromo-3-yodo-1*H*-indazol (30 g, 92.90 mmol, 1 *equiv.*) en DMF (200 ml) se le añadió NaH (7.43 g, 185.80 mmol, pureza del 60 %, 2 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. Después de agitar, se añadió MeI (26.37 g, 185.80 mmol, 11.57 ml, 2 *equiv.*) en la solución. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después de que se completara, la solución se enfrió a 0 °C, y se añadió solución saturada de $NH_4Cl$ (300 ml) gota a gota. La solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (condiciones de ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (15.3 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 336.8 $[M+H]^+$.

**Preparación de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol**

Una mezcla de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (14.8 g, 43.92 mmol, 1 *equiv.*), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (18.33 g, 43.92 mmol, 1 *equiv.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.21 g, 4.39 mmol, 0.1 *equiv.*), $Cs_2CO_3$ (42.93 g, 131.77 mmol, 3 *equiv.*), y agua (10 ml) en THF (100 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas en una atmósfera de $N_2$. Después de que se completara, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un

residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para obtener 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (14 g) en forma de un sólido de color amarillo. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ = 7.94 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.10 (dd, $J$ = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, $J$ = 8.4 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H).

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.0 g, 2.0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y DMF (15 ml) se le añadieron 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.68 g, 2.4 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol). La reacción se purgó con argón durante 15 minutos, se añadieron RuPhos (0.18 g, 0.4 mmol) y RuPhos-Pd-$G_3$ (0.08 g, 0.1 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice de amina, malla de 35-60, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 703.72 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 0.99 mmol) en una mezcla de alcohol isopropílico (10 ml), acetato de etilo (10 ml) y DMF (7 ml) se le añadió Pd al 10 % (0.69 g, 6.50 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno con presión de globo durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite usando THF al

50 %/DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 525.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

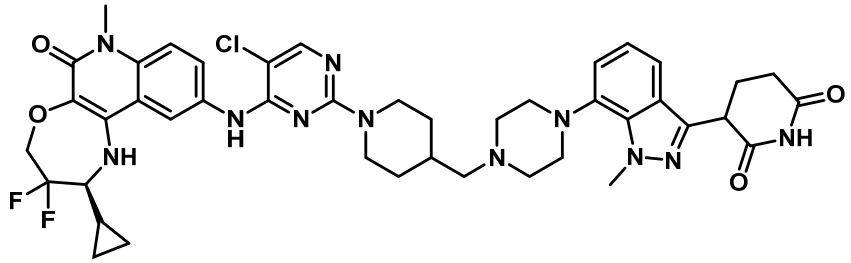
A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.76 mmol**)** en DCM (4 ml) se le añadió HCl 4 *M* en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 425.40 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (72.0 mg, 1.00 *equiv.*, 154 µmol) y clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (84.9 mg, 1.20 *equiv.*, 184 µmol) en MeCN (1.00 ml) se trató con DIEA (79.5 mg, 107 µl, 4.00 *equiv.*, 615 µmol) y se calentó a 80 °C durante 19 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se concentró a presión reducida, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (70 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 14.6, 9.1 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.40

(m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 4H), 2.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.60 m, 1H), 2.33 (m, 5H), 2.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.25 (m, *J* = 12.1 Hz, 4H), 0.71 (m, 1H), 0.59 – 0.46 (m, 3H), 0.36 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 468.2 $[M + H]^+$.

**Ejemplo 4. Síntesis de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 130a)**



**Preparación de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de piperazin-1-carboxilato de bencilo (10.0 g, 45.39 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11.61 g, 54.47 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (9.62 g, 45.39 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió ácido acético (2.72 g, 45.39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo en DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (500 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 418.31 [M+H]+.

**Preparación de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g, 14.36 mmol) en THF (180 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (3.0 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 284.16 [M+H]+.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol), 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.56 g, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97 g, 0.1 mmol) a la reacción y la reacción se desgasificó nuevamente durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 703.80 [M+H]+.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.42 mmol) en THF (60 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura

ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 525.61 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

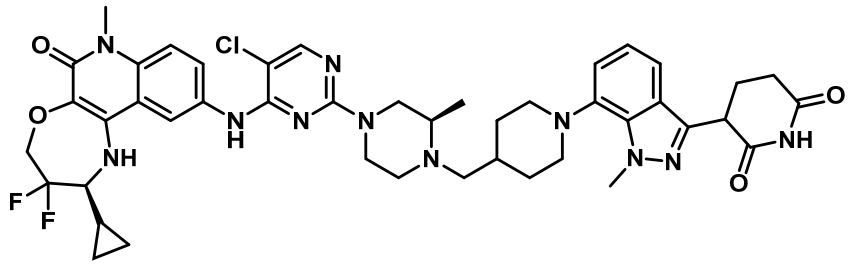
Una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.33 mmol) en DCM (14 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (7.0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 425.51 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.35 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.28 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.36 g, 2.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener el producto en bruto**.** El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona

(0.050 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.03 s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.44-4.32 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.20-2.75 (m, 11H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.53-0.35 (m, 4H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 856.46 [M+H]+.

**Ejemplo 5. Síntesis de 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 214a)**



**Preparación de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de piperazin-1-carboxilato de bencilo (8.8 g, 36.0 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g, 30.0 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (9.4 g, 45.0 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió ácido acético (1.8 ml, 30.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo en DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.1 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.35 $[M+H]^+$.

**Preparación de (*R*)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g, 13.9 mmol) en THF (180 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (3.0 g, 50 %, p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con *n*-pentano y se secó para obtener (*R*)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.8 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (1.2 g, 2.40 mmol) y (*R*)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.85 g, 2.88 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.34 g, 7.20 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl ( 0.11 g, 0.12 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando (malla de 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener -4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.39 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (100 % p/p, 1.0 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura

ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

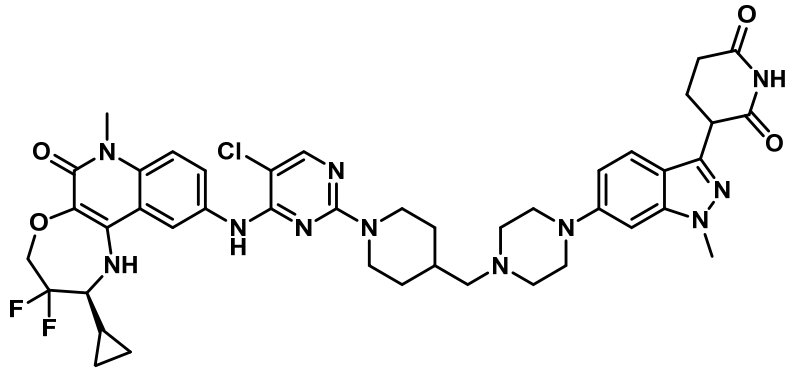
A una solución agitada de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.3 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió TFA (2.1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.68 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.27 mmol) y DIPEA (1.1 ml, 6.8 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (74 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.00, 6.80 Hz, 1H), 7.03-

6.98 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.31-4.32 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.56 (s, 3 H), 3.32 (a, 3H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.31-2.30 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.72 (s a, 1H), 1.62 (s a, 1H), 1.33-1.31 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.71-.69 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.44 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 6. 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 400a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.8 g, 1.59 mmol), 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.9 g, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (1.55 g, 4.77 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron RuPhos-Pd-G3 (0.066 g, 0.079 mmol) y RuPhos (0.069 g, 0.15 mmol). La reacción se desgasificó durante 5 minutos y después se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-

il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 703.80. [M+H]+.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.13 mmol) en THF (40 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.8 g). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el celite se lavó con THF y el filtrado se concentró. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 525.66 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.95 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (5.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.350 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 425.52 [M+H]+.

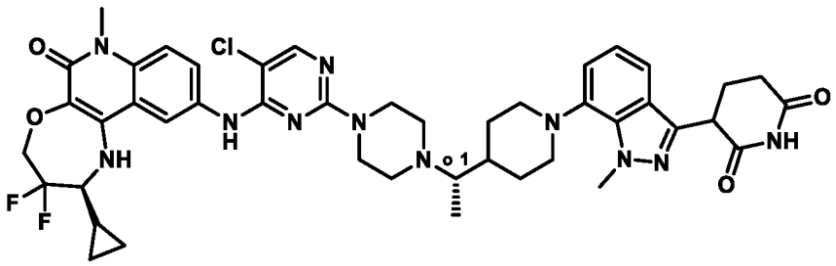
**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.150 g, 0.35 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-

[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.28 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.36 g, 2.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.035) en forma de un sólido de color pardo. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 4H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.33-3.31 (a, 5H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.50-.2.49 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 856.46 [M+H]+.

**Ejemplo 7. 3-(7-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 380a)**



**Preparación de 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución agitada de clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)etan-1-ona (10.0 g, 61.33 mmol ) en DCM (200 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. Se añadió TEA (25.64 ml, 184 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloroformiato de bencilo (13.1 ml, 91.99 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (13.0 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 284.31 $[M+Na]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (10 g, 38.26 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14.25 g, 76.53 mmol) en etanol (200 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (10 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de $N_2$. Se añadió cianoborohidruro de sodio (7.21 g, 114.80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (13.0 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómeros 1 y 2)**

Los enantiómeros de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo se separaron mediante purificación mediante HPLC SFC quiral para obtener 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (3.6 g) y 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (3.5 g).

**Preparación de 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (1.5 g, 3.47 mmol) en THF (30 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd al 10 %/C (0.37 g, 0.37 mmol) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) en forma de un semisólido de color pardo (1.0 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.24.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.4 g, 2.8 mmol) y 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (1.0 g, 3.3 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió carbonato de cesio (1.82 g, 5.6 mmol) y la reacción se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos. Se añadió PEPPSI-iHeptCl (0.13 g, 0.14 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 27 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (2.0 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.25 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (1.0 g, 1.39 mmol) en THF (50 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (1.0 g, 1.39 mmol) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno con presión de globo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (0.6 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.69 [M+H]+.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 1)**

A una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (0.6 g, 1.11 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y después se codestiló con DCM para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 1) (0.40 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.57 $[M+H]^+$.

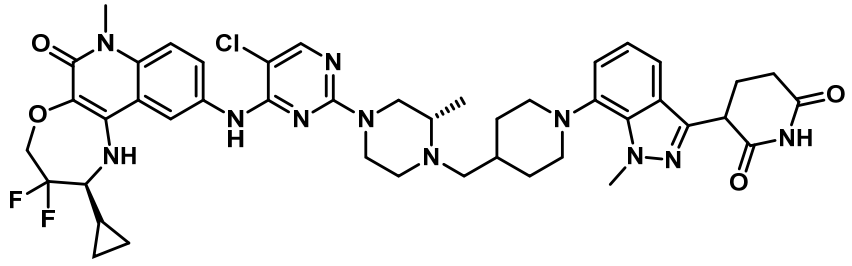
**Preparación de 3-(7-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

Una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.42 mmol) en DMSO

(4.0 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió DIPEA (0.36 ml, 2.10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en una atmósfera de $N_2$. Se añadió (R)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.29 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se purificó directamente a través de HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.069 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.9 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d,1H), 7.01 (m, 2H), 6.24 (s a, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 3H), 4.30 (s, 3H), 3.56 (s a, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.67-2.60 (m, 5H), 2.33-2.32 (m, 4H), 2.18-2.14 (d, 2H, J=4), 1.90 (d, 1H), 1.53-1.35 (m, 5H), 1.23 (s a, 3H), 0.92-0.91 (d, 3H). 0.69 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.36 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 8. 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 214b)**



**Preparación de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 49.93 mmol) en DCM (200 ml), se le añadieron ácido acético (2.99 ml, 49.93 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (6.17 g, 24.96 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 horas, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (26.45 g, 124.82 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo en DCM (400 ml × 3). Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (8.0 g) en forma de un semisólido de color amarillo claro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.54 [M+H]+.

**Preparación de (S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.0 g, 18.53 mmol) en THF (120 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (4.0 g, 50 % p/p). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se lavó con THF al 30 % en DCM (300 ml) y el filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano (30 ml) y se secó al vacío para obtener (S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 297.24 [M+H]+.

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.50 g, 2.99 mmol) en dioxano (7.5 ml) y DMF (1.5 ml) se le añadieron (S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.67 g, 8.99 mmol) y carbonato de cesio (2.93 g, 8.99 mmol). La reacción se desgasificó

con argón durante 5 minutos y se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g, 0.15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de celite y se lavó con THF: DCM (30 %) (300 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; acetato de etilo al 30-27 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.79 [M+H]+.

**Preparación de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.71 g, 1.00 mmol) en THF (100 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (0.71 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF al 30 % en DCM (300 ml) y el filtrado recogido se concentró al vacío para obtener (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g) en forma de un semisólido de color amarillo claro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.41 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

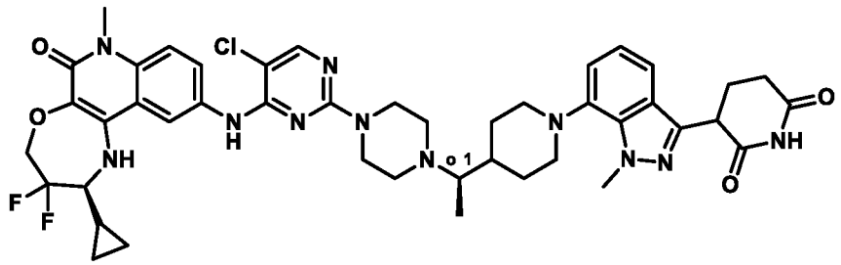
A una solución agitada de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.650 g, 1.20 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 3-(1-metil-7-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona en bruto (0.60 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.57 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de sal de TFA de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.300 g, 0.68 mmol) en DMSO (3.2 ml, 20 V) se le añadieron DIPEA (3.2 ml, 20 V) y 3-(1-metil-7-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.16 g, 0.34 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.063 g). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 12.80 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 4H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 4H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 4H), 0.97 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.79-0.77 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2 H), 0.36-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.44 [M-H]-.

**Ejemplo 9. 3-(7-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 380b)**



**Preparación de 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (1.5 g, 3.47 mmol) en THF (30 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió paladio sobre carbono, Pd al 10 % (Seco) (0.3 g, 20 % p/p) y la mezcla de reacción resultante se agitó a presión de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo y THF. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) en forma de un sólido pegajoso de color pardo (1.0 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.20 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.4 g, 2.80 mmol) y 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (1.0 g, 3.35 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió carbonato de cesio (2.73 g, 8.39 mmol) y la reacción se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHEPTCl (0.14 g, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 18 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-

1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (1.4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.97 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (1.0 g, 1.40 mmol) en THF (40 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono, Pd al 20 % (0.50 g, 50 %p/p) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno con presión de globo a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con n-hexano para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.63 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2)**

A una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (0.70 g, 1.30 mmol) en DCM (7.0 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3.50 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2) (0.84 g) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

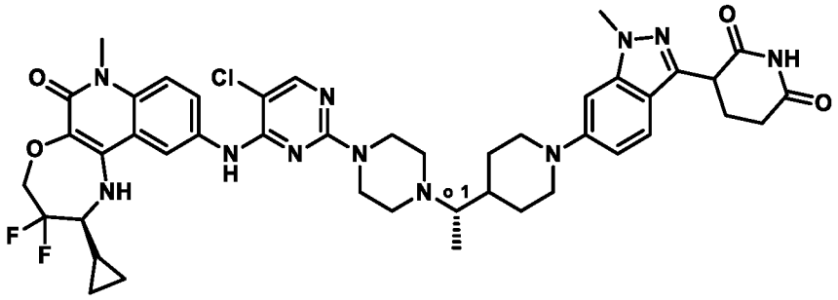
**[3-(7-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

Una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2) (0.20 g, 0.42 mmol) en DMSO (4.0 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (0.59 ml, 3.40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en una atmósfera de $N_2$. Se añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 7 horas. La reacción se purificó directamente mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.094 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70-7.67 (dd, J= 9.2Hz, j= 2.0Hz, 1H), 7.45-7.42 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.46-4.30 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 2.67-2.54 (m, 7H), 2.32-2.30 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 4H), 0.90-0.89 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.57 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 10. 3-(6-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-**

**2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 379a)**



**Preparación de 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 23.19 mmol) en THF (200 ml) se le añadió paladio sobre carbono, Pd al 10 % (Seco) (2.0 g, 20 %p/p). La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino (5.5 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómeros 1 y 2)**

Una solución agitada de 4-(1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 4.03 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.41 g, 2.80 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (1.36 g, 12.10 mmol) y la reacción se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos. Se añadió t-BuBrettPhos Pd G3 (0.17 g, 0.20 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, 15% acetato de

etilo en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Los enantiómeros se separaron mediante purificación mediante HPLC SFC quiral para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) en forma de un sólido de color blanquecino (0.18 g) y 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) en forma de un sólido de color blanquecino (0.20 g). **LC-MS (ESI)** Isómero 1: m/z = 717.83 $[M+H]^+$; **LC-MS (ESI)** Isómero 2: m/z = 717.79 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (0.18 g, 0.25 mmol) en THF (9 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono, Pd al 20 % (0.09 g, 50 %p/p) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con n-hexano para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) en forma de un sólido de color blanquecino (0.13 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 1)**

A una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 1) (0.13 g, 0.24 mmol) en DCM (1.3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.65 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el disolvente restante se codestiló con DCM para obtener un producto en bruto. El

producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 1) en forma de un sólido de color blanquecino (0.11 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.53 $[M+H]^+$.

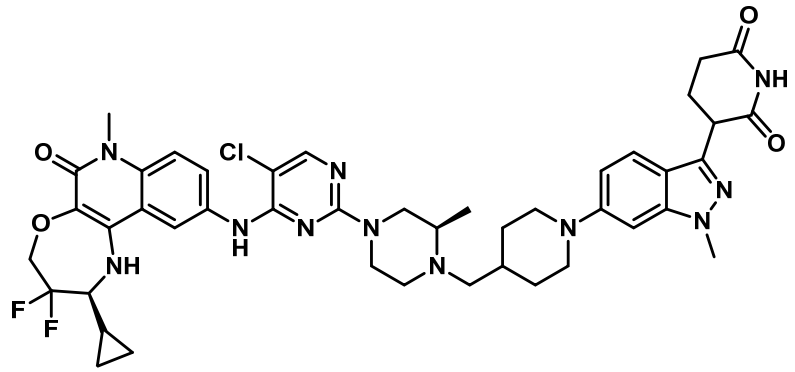
**Preparación de 3-(6-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

Una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 1) (0.11 g, 0.23 mmol) en DMSO (3.3 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$ y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (0.32 ml, 1.85 mmol) y la reacción se dejó calentar durante 5 minutos en una atmósfera de $N_2$. Se añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.055 g, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 6 horas. La reacción en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((S)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-((S*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] en forma de un sólido de color blanquecino (0.068 g). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.70-7.67 (dd, J= 9.2Hz, J= 2.0Hz, 1H), 7.48-7.42 (q, J=13.6Hz, J=9.2Hz, 2H), 6.90-6.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.26-4.22 (dd, J= 9.2Hz, j= 5.2Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.58-3.55 (m, 7H), 3.31 (s, 1H), 2.67-2.59

(m, 7H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.88-0.87 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.71 (m, 1H), 0.52-0.50 (t, J= 10.8Hz, J= 5.6Hz, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.44 $[M-H]^+$.

**Ejemplo 11. 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 381a)**



**Preparación de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.5 g, 2.99 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió (R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.5 g, 11.99 mmol). La reacción se roció con argón durante 15 minutos, se añadieron *terc*-butóxido de sodio (0.86 g, 8.97 mmol) y BrettPhos Pd G3 (0.13 g, 0.05 mmol). La reacción después se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 90 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.79 [M+H]+.

**Preparación de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 0.97 mmol) en THF (14 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, humedad del 50 % (0.68 g, 4.88 mmol). La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite, y el celite se lavó con THF al 30 % en DCM. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0.4 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo claro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.59 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.74 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.38 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.53 [M+H]+.

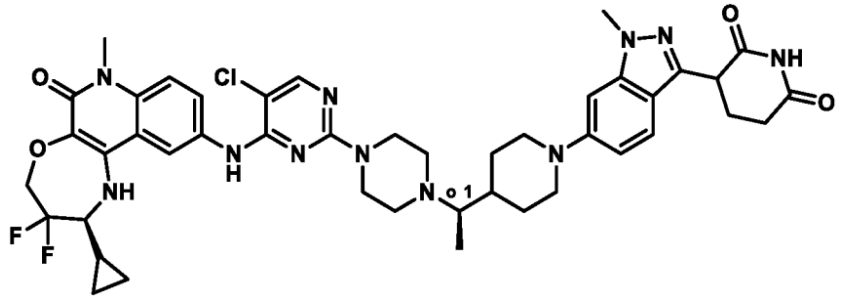
**Preparación de 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.45 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.18 mmol) y DIPEA (0.65 ml, 4.0 mmol). La reacción se calentó a

100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.3 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 9.44-9.06 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.44-4.43 (m, 3H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.07-3.83 (m, 3H), 3.57-3.26 (m, 3H), 3.13-3.01 (m, 7H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 9H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.53 (s a, 2H), 0.34 (s a, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.7 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 12. 3-(6-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 379b)**



**Preparación de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)**

Una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2)

(0.2 g, 0.27 mmol) en THF (10 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono, Pd al 20 % (0.1 g, 50 %p/p) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno con presión de globo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con n-hexano para obtener 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) en forma de un sólido de color blanquecino (0.15 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.61 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2)**

A una solución agitada de 4-(1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Isómero 2) (0.15 g, 0.27 mmol) en DCM (1.5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.75 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el disolvente en exceso se codestiló con DCM. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2) en forma de un sólido de color blanquecino (0.12 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.53 $[M+H]^+$.

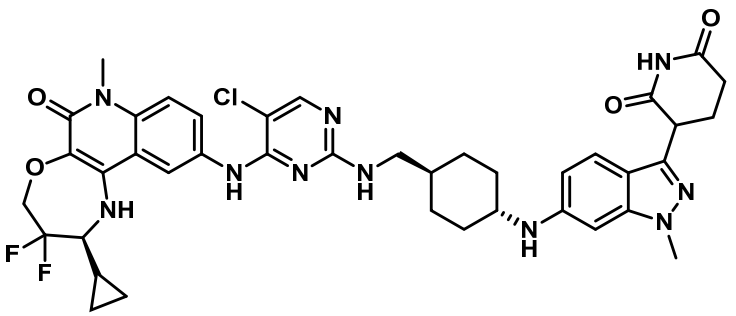
**Preparación de 3-(6-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

Una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Isómero 2) (0.12 g,

0.25 mmol) en DMSO (3.6 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. Se añadió DIPEA (0.35 ml, 2.02 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 minutos en una atmósfera de $N_2$. Se añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 6 horas. La reacción en bruto se purificó directamente mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((R)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-((R*)-1-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] en forma de un sólido de color blanquecino (0.083 g). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, J= 9.2Hz, J= 2.0Hz, 1H), 7.48-7.42 (q, J=13.6Hz, J=9.2Hz, 2H), 6.90-6.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.26-4.22 (dd, J= 9.2Hz, j= 5.2Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.55 (s, 7H), 3.31 (s, 1H), 2.67-2.56 (m, 7H), 2.32-2.28 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.31-1.23 (m, 4H), 0.88-0.86 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.52-0.50 (t, J= 10.8Hz, J= 5.6Hz, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.53 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 13. 3-(6-(((1s,4r)-4-(((5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 390a)**



**Preparación de (((1r,4r)-4-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.500 g, 2.190 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.760 g, 1.53 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió *terc*-butóxido de sodio, 98 %, puro (0.420 g, 4.380 mmol). La mezcla de reacción se purgó con $N_2$ durante 5 minutos. Se añadió tBuBrettPhos Pd G3 (0.93 g, 0.109 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (((1r,4r)-4-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.600 g) en forma de un sólido pegajoso de color pardo**. LC-MS (ESI)**: m/z = 648.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de (((1r,4r)-4-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de (((1r,4r)-4-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.500 g, 0.772 mmol) en THF (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después de añadir $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.488 g, 3.473 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de globo de $H_2$ gaseoso. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener (((1r,4r)-4-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.350 g) en forma de un sólido de color pardo claro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 470.31 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(6-(((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

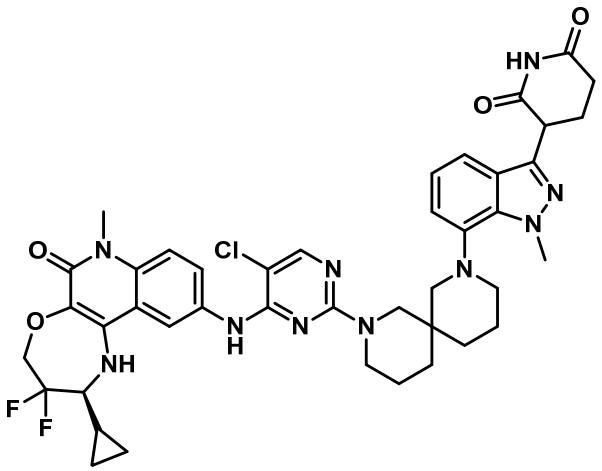
A una solución agitada de (((1r,4r)-4-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.350 g, 0.426 mmol) en DCM (3.5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3.5 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(6-(((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.300 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 370.42 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(((1s,4r)-4-(((5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(6-(((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.280 g, 0.690 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.226 g, 0.483 mmol) en DMSO (2.8 ml), se le añadieron DIPEA (0.61 ml, 3.349 mmol) y pTSA (0.012 g, 0.069 mmol). La reacción se agitó a 130 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((1s,4r)-4-(((5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)ciclohexil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.042 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO): δ 10.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.31

(s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.34-4.36 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.22-2.23 (m, 1H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.33-1.35 (m, 2H), 1.02 (s, 1H), 1.13-1.14 (m, 1H), 0.9-1.1 (m, 4H), 0.7 (t, J= 5.60 Hz, 1H), 0.52 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 0.357 (s, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 801.36 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 14. 3-(7-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 399a)**



**Preparación de 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0.50 g, 0.99 mmol) y 2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 1.19 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.97 g, 2.99 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.049 g, 0.05 mmol) y después se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,8-

diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 674.78 $[M+H]^+$.

**Preparación de 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.90 g, 1.3 mmol) en THF (18 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.90 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 496.60 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g, 1.31 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (1.9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se codestiló con éter de petróleo para obtener 3-(1-metil-7-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona

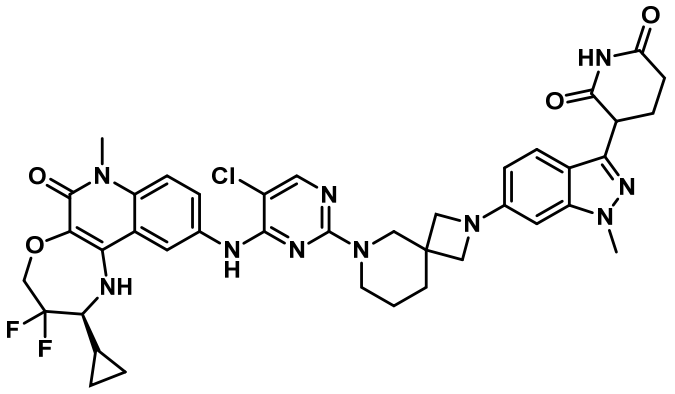
en forma de un sólido de color pardo (0.52 g, sal de TFA). **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.63 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-

tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.11 g, 0.25 mmol) y DIPEA (1.1 ml, 6.3 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.078 mg) en forma de un sólido de color amarillo. **$^1$H RMN** 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.87 (s, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.18 (s a, 1H), 8.01-7.68 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.26-6.20 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 5H), 4.22-4.21 (a, 1H), 3.83-3.70 (s a, 4H), 3.33-3.22 (a, 4H), 2.93 (a, 1H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.99-1.98 (m, 1H), 1.51-1.11 (m, 9H), 0.70 (s a, 1H), 0.50 (s a, 2H), 0.32 (s a, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 827.54 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 15. 3-(6-(6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 396a)**



**Preparación de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol) y 2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.68 g, 0.99 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 5.99 mmol). La reacción se roció con argón durante 10 minutos. Se

añadieron RuPhos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos Pd G3 (0.08 g, 0.10 mmol) y se roció durante 5 minutos adicionales. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo) para obtener 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 646.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.55 mmol) en THF (40 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.72 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 468.58 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.71 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se le añadió TFA (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter (3 veces) y el disolvente se retiró para obtener 3-(1-metil-6-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-

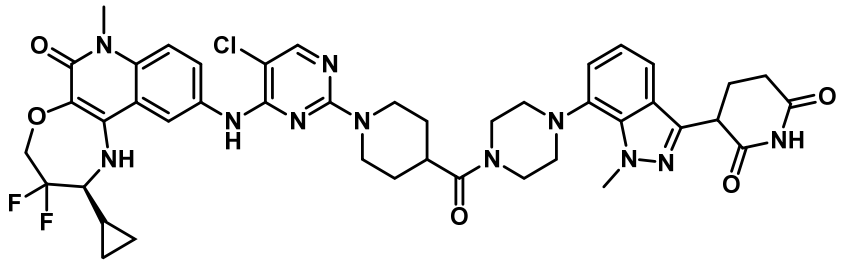
2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 368.18 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, 1.08 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.20 g, 0.43 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.5 ml, 8.71 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (120 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN**; 400 MHz, DMSO-d6: δ 10.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.15 (s a, 1H), 4.49-4.31 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 4H), 3.64-3.54 (m, 8H), 3.243.21 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 799.49 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 16. 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 397a)**



**Preparación de 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

En un vial equipado con una barra de agitación, una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (315 mg, 1.38 mmol), DIPEA (653 µl, 3.75 mmol) y HATU (570 mg, 1.50 mmol) en DMF (6 ml) se trató con clorhidrato de 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (455 mg, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C en un bloque de calentamiento durante la noche. La mezcla de reacción se retiró del calor y se diluyó con agua y $NH_4Cl$ acuoso. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con acetato de etilo, se lavaron con $NH_4Cl$ saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (1.265 g) en forma de un aceite de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (1.265 g, 1.25 mmol) en dioxano (3.39 ml) se trató con ácido clorhídrico (3.12 ml, 12.5 mmol, 4 M en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO/agua, se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de MeCN al 10-60 % (con ácido fórmico al

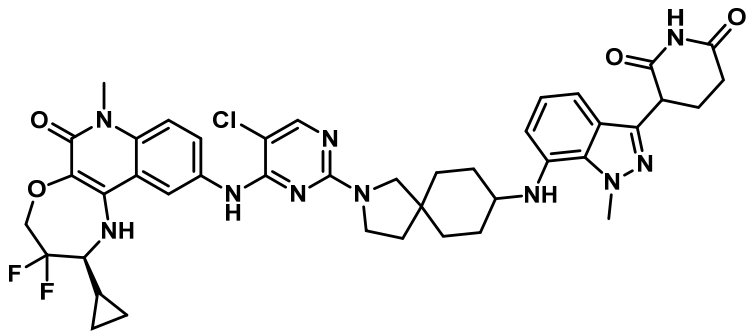
0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido fórmico (352.9 mg, 58 %) en forma de un semisólido de color castaño. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

En un vial del equipado con una barra de agitación, una solución de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (140 mg, 0.300 mmol), 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido fórmico (145 mg, 0.300 mmol) y DIPEA (261 µl, 1.50 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 80 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se retiró del calor y se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El material se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (145.4 mg) en forma de un sólido de color rosa. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 6H), 4.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.28 – 3.15 (m, 0H), 2.92 (dt, *J* = 25.6, 12.0 Hz, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.74 – 2.52 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.17 (dq, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.32 (s, 1H), 0.70 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 2H), 0.35 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.9 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 17: 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 409a)**



**Preparación de 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) amino)-2-azaespiro [4.5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.60 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 8-amino-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 mg, 2.40 mmol) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.80 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.08 g, 0.08 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 27 % en éter de petróleo) para obtener 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato[4.5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.81 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 674.62 [M+H]+.

**Preparación de 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) amino)-2-azaespiro [4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.19 mmol) en THF (104.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.80 g, 200 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con

THF al 20 % en DCM (300 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano (20 ml) y se secó al vacío para obtener 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) amino)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.71 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 496.08 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

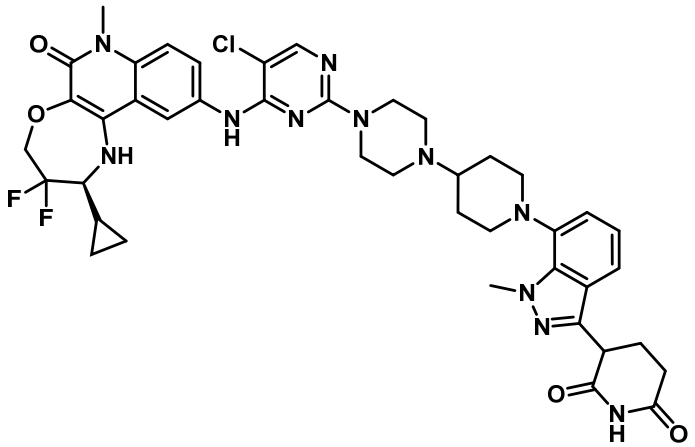
A una solución agitada de 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) amino)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.41 mmol) en DCM (7 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el producto en bruto se lavó con n-pentano (20 ml) y se secó al vacío para obtener 3-(7-((2-azaespiro[4.5]decan-8-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.80 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.52 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-((2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g, 1.01 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.24 g, 0.50 mmol) y DIPEA (3.58 ml, 20.22 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (76.0 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN**, 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s a, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03

(s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 3H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.49-1.48 (m, 3H), 1.39-1.34 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 2H), 0.62-0.51 (m, 2H), 0.35-0.31 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 825.41 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 18: 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (Compuesto 410a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml, 25 V) se le añadieron 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 1.25 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0.30 g, 3.12 mmol). La reacción se roció con argón durante 5 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.06 g, 0.06 mmol) y la reacción se roció con argón durante 5 minutos. La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 4-

(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.420 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 689.67 [M+H]+.

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.58 mmol) en THF (52 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.40 g, 4.10 mmol) en porciones a la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se puso en una atmósfera de $H_2$ (50 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.24 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 511.59 [M+H]+.

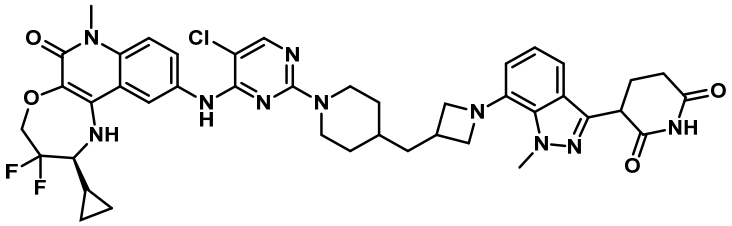
**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.58 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.15 ml) en porciones a la reacción a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.22 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 411.48 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.10 g, 0.24 mmol) en DMSO (4 ml), se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.057 g, 0.12 mmol) y DIPEA (0.15 ml, 1.22 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep para obtener 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.048 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.44-4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.55 (s, 7H), 3.25 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 9H), 2.49 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), δ 1.32 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 841.43 [M+H]+.

**Ejemplo 19. 3-(7-(3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 422a)**



**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.30 g, 0.60 mmol) en dioxano (5.0 ml) se le añadieron clorhidrato de 4-(azetidin-3-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.22 g, 0.77 mmol) y carbonato de cesio (0.58 g, 1.79 mmol). La reacción se desgasificó con argón

durante 5 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.03 g, 0.03 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con exceso de acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 28 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il) metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 674.40 [M+H]+.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il) metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 0.56 mmol) en THF (100 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.38 g, 100 % p/p). La reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF al 30 %:DCM (300 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.36 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 496.65 [M+H]+.

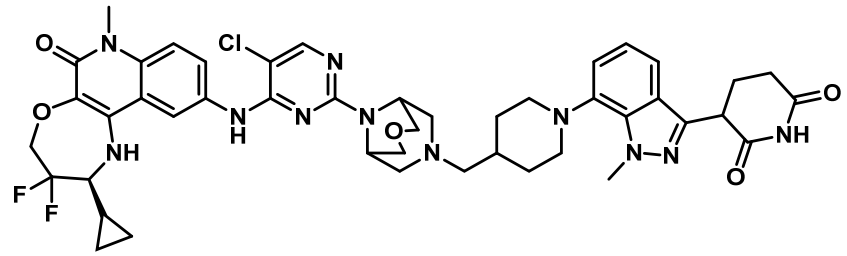
**Preparación de 3-(1-metil-7-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.36 g, 0.73 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano (20 ml) y se secó a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 398.50 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g, 1.01 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.24 g, 0.50 mmol) y DIPEA (3.6 ml, 20.23 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.055 mg) en forma de un sólido de color pardo. **$^1$H RMN** 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.21 (s a, 1H), 4.44-4.28 (m, 5H), 4.16 (s, 3H), 3.99-3.98 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 3H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 827.51 [M+H]+.

**Ejemplo 20. 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 419a)**



**Preparación de 7-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 2.63 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (650 mg, 2.63 mmol) en THF (16 ml) se trató con ácido acético (150 µl, 2.63 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (836 mg, 3.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3X con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100 % en heptanos. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 7-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1.009 g) en forma de un aceite incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 460.2 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 7-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1.01 g, 2.2 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se trató con Pd/C (233.6 mg, 10 % en peso, 219.5 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo

en bruto (744.2 mg) en forma de un aceite de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 326.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de 100 ml equipado con barra de agitación, se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de una solución de 7-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (360 mg, 1.11 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (664 mg, 1.33 mmol) y RuPhos-Pd G3 (92.5 mg, 111 µmol) en THF (8 ml). A esto se le añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio (3.32 ml, 3.32 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción se equipó con un condensador y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido fórmico (167 µl, 4.42 mmol) y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se recogió en DCM y se adsorbió sobre celite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido fórmico al 0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para obtener 7-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo, ácido fórmico (422 mg) en forma de un aceite de color naranja. **LC-MS (ESI)**: m/z = 745.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 7-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (422 mg, 0.566 mmol) en isopropanol (5 ml)/DMF (1 ml)/ acetato de etilo (1 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (99.4 mg, 20 % en peso, 142 µmol). Se burbujeó hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción con una aguja larga durante varios minutos y después la mezcla de reacción se agitó en

una atmósfera de hidrógeno (globo) a 50 °C en un bloque de calentamiento durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se recogió en metanol, se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm y se purificó mediante HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron y se liofilizaron para proporcionar 7-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (102.6 mg) en forma de un sólido de color gris. **LC-MS (ESI)**: m/z = 567.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

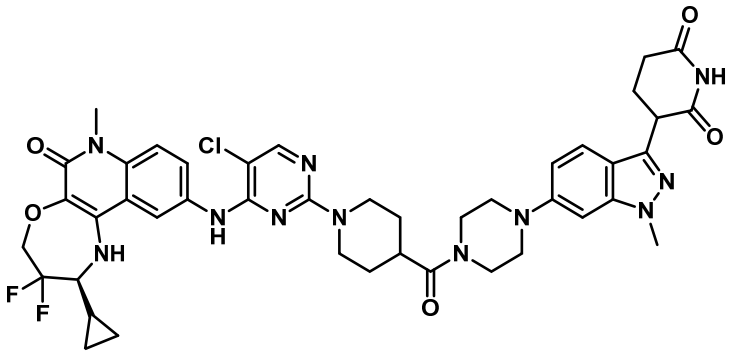
Una solución de 7-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (102.6 mg, 181.0 µmol) en DCM (1.8 ml) se trató con ácido trifluoroacético (279 µl, 3.62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se recogió en DCM fresco y se concentró a presión reducida nuevamente para proporcionar 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido trifluoroacético (105.1 mg) en forma de un aceite de color castaño. **LC-MS (ESI)**: m/z = 467.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

En un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación, una solución de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (55.0 mg, 118 µmol), 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido trifluoroacético (52.5 mg, 90.4 µmol) y DIPEA (78.8 µl, 452 µmol) en DMSO (1 ml) se agitó a 80 °C durante 2.5 horas. Después, la mezcla

de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido fórmico (3.3 mg, 3.9 %). **LC-MS (ESI)**: m/z = 898.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 21: 3-(6-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 420a)**



**Preparación de 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (126 mg, 550 µmol), DIPEA (261 µl, 1.50 mmol) y HATU (228 mg, 600 µmol) en DMF (2.5 ml) se trató con 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (164 mg, 0.500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE hidrófilo de 0.45 µm y se aclaró con metanol. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (126.7 mg) en forma de una espuma de color castaño. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido trifluoroacético**

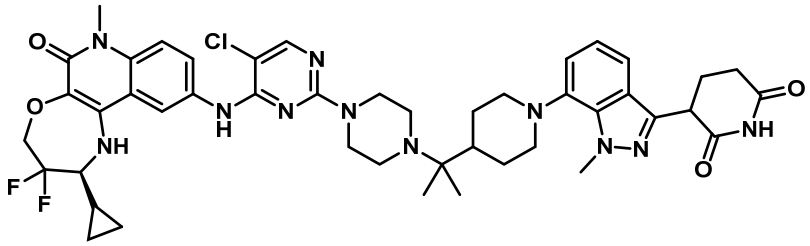
A una solución de 4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (126.7 mg, 235.2 µmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (362 µl, 4.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se lavó una vez con DCM (2 ml) y se concentró a presión reducida nuevamente para proporcionar 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido trifluoroacético (130 mg) en forma de un aceite de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (110 mg, 235 µmol), 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido trifluoroacético (130 mg, 235 µmol) y DIPEA (205 µl, 1.18 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (21.7 mg, 11 %). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.52 – 4.22 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 2.90 (q, *J* = 11.9 Hz, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 11.5 Hz,

2H), 0.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.34 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 22: 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 421a)**



**Preparación de 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (17.6 g, 86.66 mmol) y N-óxido de N-metil morfolina (10.15 g, 86.66 mmol) en THF (264 ml) se le añadió gota a gota una solución de tetraóxido de osmio (4.40 g, 17.33 mmol) en *terc*-butanol (106 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7.75 g) en forma de una goma de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 238.06 $[M+H]^+$.

**Preparación de bis(2-oxoetil)carbamato de bencilo**

A una solución agitada de 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7.75 g, 32.68 mmol) en diclorometano (78 ml) se le añadió peryodato de sodio (10.48 g, 49.02 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron para proporcionar bis(2-oxoetil)carbamato de bencilo (6.1 g) en forma de una goma de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 234.20 $[M-H]^-$.

**Preparación de 4-(2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de bis(2-oxoetil)carbamato de bencilo (6.10 g, 25.94 mmol), 4-(2-aminopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.14 g, 12.97 mmol) en metanol (122 ml) se le añadió ácido acético (1.55 ml, 60.05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió complejo de 2-metilpiridinborano (5.55 g, 51.89 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 4-(2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 446.61 [M+H]+.

**Preparación de 4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 1.12 mmol) en 2-propanol (11 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.55 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (20 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (120 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g) en forma de una goma de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 312.21 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0.22 g, 0.44 mmol) y 4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g, 0.89 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.43 g, 1.34 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.02 g, 0.02 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.18 g) en forma de una goma de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 731.90 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.18 g, 0.24 mmol) en THF (3.6 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.18 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (20 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.13 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.69 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

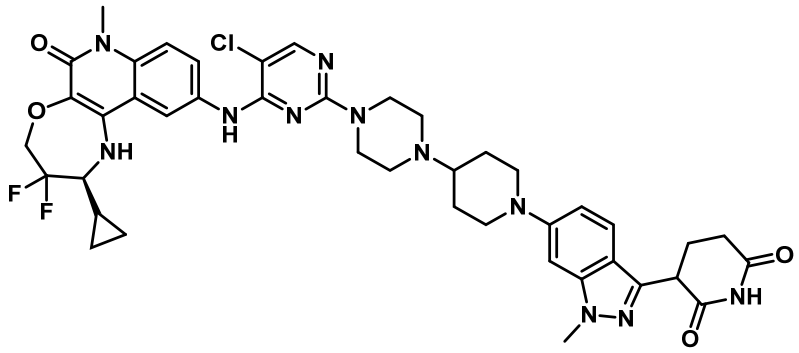
A una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.13 g, 1.31 mmol) en DCM (2.6 ml) se le añadió TFA (0.4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo para obtener 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-

2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo (0.15 g, sal de TFA). **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.58 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.075 g, 0.13 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.038 g, 0.08 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadió DIPEA (0.23 ml, 1.36 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.015 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.34-4.35 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.21-2.68 (m, 13H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.90 (s, 6H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.52 (t, $J$ = 6.00 Hz, 2H), 0.36.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.60 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 23: 3-(6-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 411a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol) de en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 4-(piperidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 1.25 mmol) y carbonato de cesio (1.26 g, 3.75 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos, se añadieron RuPhos (0.006 g, 0.01 mmol) y RuPhos Pd G3 (0.05 g, 0.05 mmol), y la reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.520 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 689.67 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.47 g, 0.68 mmol) en THF (61 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.47 g, 6.86 mmol) en porciones. La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con n-pentano y se secó para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-

3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 511.59 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2, 6-diona**

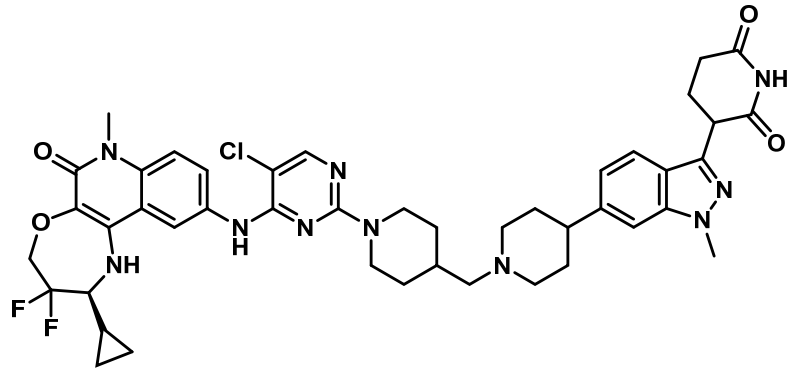
A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.732 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.15 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2, 6-diona (0.22 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 411.48 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2, 6-diona (0.10 g, 0.24 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.057 g, 0.12 mmol) y DIPEA (0.15 ml, 1.22 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (59 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.42 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 5H), 3.55 (s, 7H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 6H), 2.38 (s, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.84 (m,

2H), 1.54 (m, 2H), δ 1.32 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 840.43 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 24: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 412a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (32.0 ml) y agua (8.0 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 4.8 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadieron carbonato de cesio (3.91 g, 12.01 mmol), Xantphos (0.92 g, 1.6 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.73 g, 0.80 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 603.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 1.35 mmol) en DCM (20.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (1.5 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 503.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (1.0 g, 1.85 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.475 g, 2.22 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se le añadió isopropóxido de titanio(IV). Después de 1 hora, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.35 g, 5.56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 700.69 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 0.85 mmol) en THF (24 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono

(humedad del 50 %) (1.2 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF al 30 % en acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 524.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

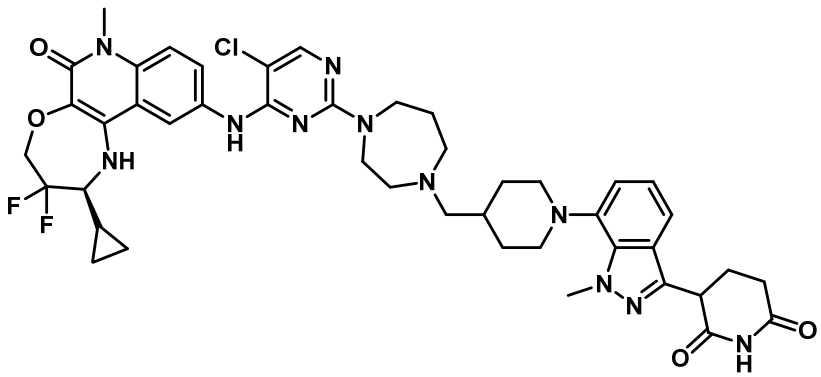
A una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.47 mmol) en DCM (2.5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando dietil éter para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 424.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.32 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.076 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.3 ml, 1.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-

1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.037 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (s a, 1H), 8.19-8.18 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61-7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.03-7.01 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s a, 1H), 4.46-4.30 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.94 (s a, 2H), 2.81-2.75 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.50-2.49(m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 1.98 (s a, 2H), 1.78-1.72 (m, 7H), 1.35 (s a, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.53-0.50 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 855.51 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 25: 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 413a)**



**Preparación de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.00 g, 19.97 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4.93 g, 19.97 mmol) en DCM (40 ml), se le añadió ácido acético (1.14 ml, 19.97 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8.46 g, 39.94 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con DCM (2x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.1 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(piperidin-4-ilmetil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.00 g, 6.95 mmol) en THF (120 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.50 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 200 ml de THF:DCM (1:1) y el filtrado se concentró para obtener 4-(piperidin-4-ilmetil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. **$^1$H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.48-3.39 (m, 4H), 3.08 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 6H), 2.28-2.29 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.12-1.03 (m, 2H).

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 0.99 mmol) y 4-(piperidin-4-ilmetil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.89 g, 2.99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió carbonato de cesio (0.97 g, 2.99 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.048 g, 0.05 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con MeOH al 10 %:DCM (250 ml) y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.71 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 0.46 mmol) en THF (32 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.66 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (60 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml) y el filtrado se concentró para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.22 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 551.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

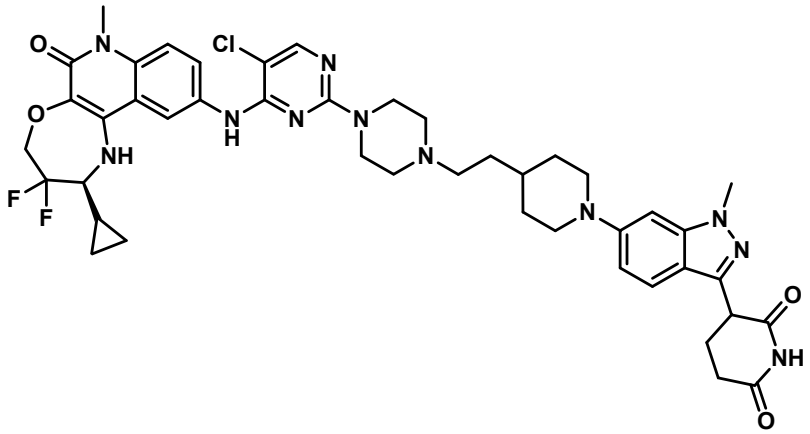
A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.59 g, 1.07 mmol) en DCM (6 ml), se le añadió TFA (3.0 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (3 x 10 ml) para obtener 3-(7-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 451.29 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.55 mmol) en DMSO (1.2 ml), se le añadieron DIPEA (0.96 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.05 g, 0.10 mmol). La reacción se agitó a 100 ˚C durante 16 horas. El

disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.036 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 7H), 3.18 (a, 3H), 2.66-2.60 (m, 8H), 2.31-2.33 (m, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.75 (s a, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.36-1.24 (m, 3H), 0.71 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 0.51 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.36-0.33 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.53 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 26: 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 414a)**



**Preparación de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etan-1-ol**

A una suspensión agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (2.5 g, 4.99 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (0.97 g, 7.48 mmol) y carbonato de cesio (4.87 g, 14.97 mmol). Después de purgar con gas argón durante 15 minutos, se añadieron

RuPhos (0.23 g, 0.5 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (0.21 g, 0.25 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 65 % en éter de petróleo) para obtener 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etan-1-ol (0.75 g) en forma de un semisólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 549.63 $[M+H]^+$.

**Preparación de metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etilo**

Una solución agitada de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etan-1-ol (0.75 g, 1.37 mmol)) en DCM se enfrió a 0 °C. Se añadieron TEA (0.57 ml, 4.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.32 ml, 4.1 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color naranja. **LC-MS (ESI)**: m/z = 627.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etilo (0.7 g, 1.12 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.42 g, 2.24 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.59 ml, 8.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (74% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-

metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.75 [M+H]+.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 0.97 mmol) en THF (21 ml) se le añadieron $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.90 g) y ácido acético (0.4 ml). La reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g) en forma de un semisólido de color verde. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.63 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

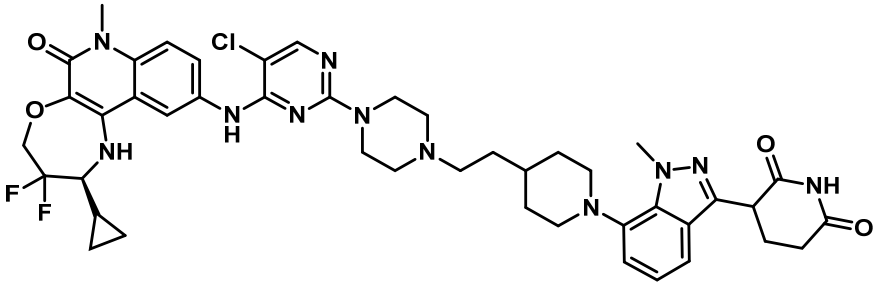
Una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 1.02 mmol)) en DCM (6 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (5.5 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.55 [M+H]+.

**Preparación de 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.34 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-

dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.1 g, 0.21 mmol) en DMSO (3 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.35 g, 2.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (48 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.20, 12.60 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.80,  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 7H), 3.21 (s, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.00 Hz, 3H), 1.41-1.36 (m, 6H), 0.70 (s a, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.52 [M+H]+.

**Ejemplo 27: 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 415a)**




**Preparación de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etan-1-ol**

A una suspensión agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (0.77 g, 6.0 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol).

Después de purgar con gas argón durante 15 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g, 0.20 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 65 % en éter de petróleo) para obtener 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etan-1-ol (0.70 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 549.59 [M+H]+.

**Preparación de metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etilo**

Una solución agitada de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etan-1-ol (0.70 g, 1.27 mmol)) en DCM se enfrió a 0 °C. Se añadieron TEA (0.53 ml, 3.81 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.30 ml, 3.81 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color naranja. **LC-MS (ESI)**: m/z = 627.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etilo (0.7 g, 1.12 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.42 g, 2.24 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.59 ml, 8.96 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (74% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-

metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 0.97 mmol) en THF (21 ml) se desgasificó con nitrógeno y después se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.90 g). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g) en forma de un sólido de color verde. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.63 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

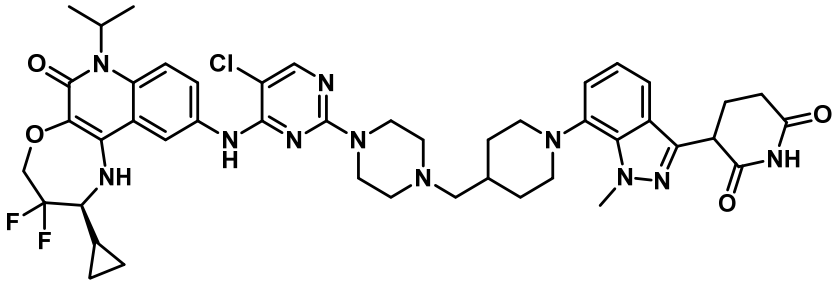
Una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g,0.92 mmol) en DCM (5.0 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (5.0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.55 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(2-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.34 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-

dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.1 g, 0.21 mmol) en DMSO (3 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.35 g, 2.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener un producto en bruto**.** El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.028 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.44-4.30 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.56 (a, 7H), 3.23 (a, 5H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.36-2.30 (m, 7H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 5H), 0.73-0.72 (m, 1H), 0.53-0.52 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.52 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 28: 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 403a)**



**Preparación de ácido 2-(isopropilamino)-5-nitrobenzoico**

Una solución agitada de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (50 g, 270.11 mmol) en piridina (500 ml) se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió propan-2-amina (0.42 g, 4.38 mmol) gota a gota y después la mezcla de reacción se agitó a 60 °C

durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener ácido 2-(isopropilamino)-5-nitrobenzoico (65.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 225.17 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-isopropil-6-nitro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona**

A una solución agitada de ácido 2-(isopropilamino)-5-nitrobenzoico (23 g, 102.67 mmol) en THF (230 ml), se le añadió bis(triclorometil)carbonato (32.02 g, 107.81 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener 1-isopropil-6-nitro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (20.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 250.22 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-hidroxi-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo**

Una solución agitada de 1-isopropil-6-nitro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (15.0 g, 59.76 mmol) y malonato de dietilo (28.7 g, 179.28 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. Se añadió NaH (4.30 g, 179.28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 48 horas con agitación. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera y se evaporaron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter y después n-hexano para obtener 4-hidroxi-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (12.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 321.41 [M+H]+.

**Preparación de 4-cloro-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo**

Una solución agitada de 4-hidroxi-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (25 g, 78.05 mmol) y oxicloruro de fósforo (125.0 ml) se calentó a reflujo a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter y después n-hexano para obtener 4-cloro-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (15.0 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 339.29 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo**

Se añadió DIPEA (4.9 ml, 26.62 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de (S)-3-amino-3-ciclopropil-2,2-difluoropropan-1-ol (sintetizado usando métodos publicados, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud Internacionales N.º WO 2019/197842 y WO 2021/074620) (3.2 g, 17.75 mmol) y 4-cloro-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (3.0 g, 8.87 mmol) en tolueno (30.0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (2.20 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 454.35 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona**

A una solución agitada de (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (2.5 g, 5.51 mmol) en MeCN (12.5 ml), se le añadió una solución 2.0 M de NaOH (12.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó con HCl 6 N. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (1.95 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 382.39 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona**

Se añadió TFA (2.75 ml) a una solución agitada de (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (2.5 g, 7.39 mmol) y NBS (1.17 g, 6.55 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ solución, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener (S)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (2.5 g) en forma de un sólido de color blanco/amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 458.29 $[M-H]^-$.

**Preparación de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

Se añadió *terc*-butóxido de litio en THF (19.04 ml, 1.0 M, 19.04 mmol) a una solución agitada de (S)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-isopropil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (2.5 g, 5.44 mmol) en

THF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se sometió a reflujo a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida al (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.70 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 380.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

Se disolvió (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.7 g, 4.48 mmol) en EtOH (17.0 ml) a temperatura ambiente. Se añadió paladio sobre carbón activado, Pd al 10 %, seco (1.7 g, 100 % p/p) y la mezcla de reacción se sometió a presión de hidrógeno (40 psi). La reacción después se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. Se combinaron dos lotes de 1.7 g y se purificaron mediante SFC quiral (Chiralcel OX-H (4.6x250) mm, 5 µ; $CO_2$: 70 %; MeOH: 30 %) para obtener (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.25 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 350.35 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una suspensión agitada de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.4 g, 1.14 mmol) en DMSO (0.8 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.6 ml, 3.43 mol) y 2,4,5-tricloropirimidina (0.21 g, 1.14 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar

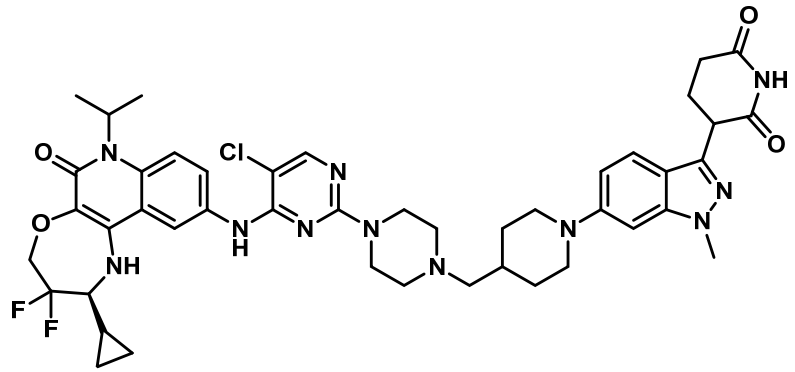
a temperatura ambiente y se inactivó con agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se filtró para obtener (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.48 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 495.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (0.45 g, 0.94 mmol) en DMSO (0.6 ml) se enfrió a 0 °C y se puso en una atmósfera de $N_2$. Se añadió DIPEA (0.52 ml, 2.83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.23 g, 0.47 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.194 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.9 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, J=7.6 Hz & 5.6 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s a, 1H), 4.41-4.31 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.16 (m, 3H), 3.24-3.21 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.35-2.18 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.52 (d, J=8.0 Hz 6H), 1.35-1.32 (m, 3H), 0.71-0.64 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.40-0.38 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.58 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 29: 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-**

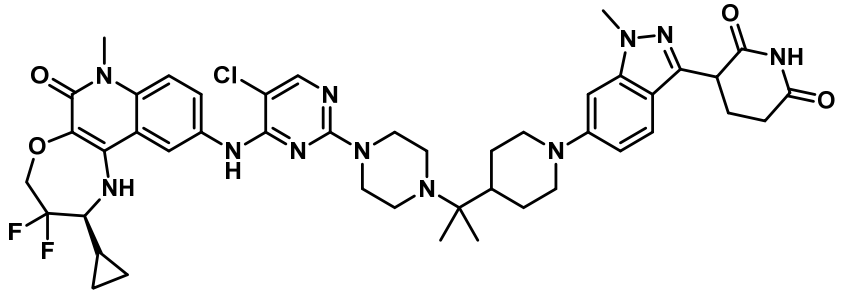
**2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 404a)**



**Preparación de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.32 mmol) en DMSO (6.0 ml), se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.30 ml, 1.62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.034 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.37 (s, 1H), 8.22-8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.10 (s a, 1H), 5.32 (s a, 1H), 4.40-4.24 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.76 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.60 (s a, 4H), 3.32 (s a, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 6H), 2.18-2.16 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.82-1.79 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.52-1.49 (m, 6H), 1.28-1.23 (d, J=10.6 Hz, 3H), 0.70 (s a, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.37-0.36 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.56 [M+H]+.

**Ejemplo 30: 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 405a)**



**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.59 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.37 g, 1.19 mmol) y carbonato de cesio (0.58 g, 1.79 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron RuPhos-Pd-G3 (0.02 g, 0.02 mmol) y RuPhos (0.03 g, 0.5 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 731.86 [M+H]+.

**Preparación de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g,

0.54 mmol) en THF (8 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.40 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (20 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.69 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

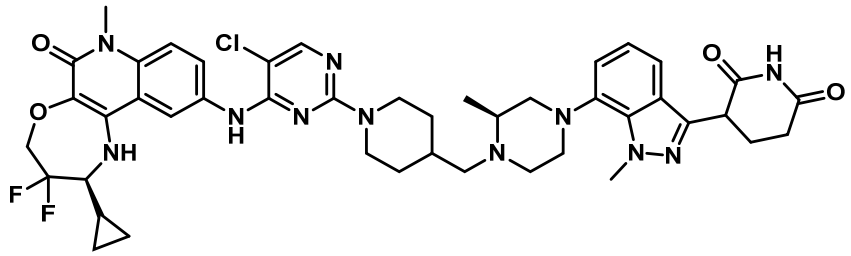
A una solución agitada de 4-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.50 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió TFA (0.7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo para obtener 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.24 g, sal de TFA). **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.12 g, 0.13 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.03 g, 0.08 mmol) en DMSO (2.4 ml), se le añadió DIPEA (0.23 ml, 1.36 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(2-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.07 g) en forma de un

sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.434.42 (m, 2H), 4.38-4.23 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 5H), 2.57-2.50 (m, 8H), 2.32 (d, 1H), 2.28 (d, 1H), 1.74 (d, 3H), 1.34 (s, 1H), 1.18 (d, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.52.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 882.47 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 31: 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 442a)**



**Preparación de (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 8.54 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.18 g, 10.25 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (3.62 g, 17.08 mmol) en DCM (40 ml), se le añadió ácido acético (0.51 g, 8.54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo en DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (3.0 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.54 [M+H]+.

**Preparación de (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (3.0 g, 6.95 mmol) en THF (90 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (3.0 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en n-pentano y se secó para obtener (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.1 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.20 [M+H]+.

**Preparación de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.70 g, 1.39 mmol), (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.62 g, 2.09 mmol) y carbonato de cesio (1.36 g, 4.19 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.06 g, 0.06 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.20 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.79 [M+H]+.

**Preparación de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.2 g, 0.27 mmol) en THF (12 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.2 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.12 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.41 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

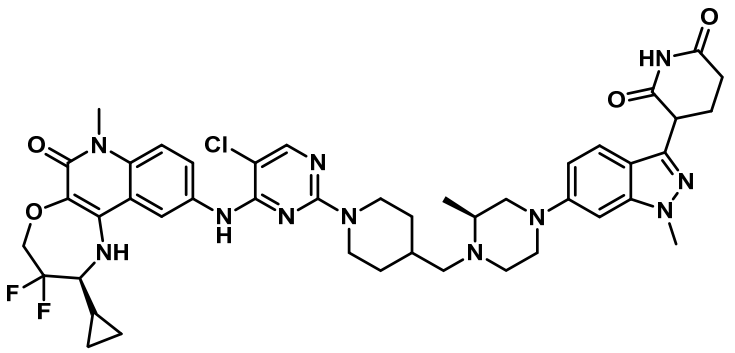
Una solución agitada de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.12 g, 0.22 mmol) en DCM (2.4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (1.2 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, sal de TFA) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.55 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.20 g, 0.37 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.18 mmol) en DMSO (4 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.38 g, 2.98 mmol. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al

vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.030 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H),8.36 (s, 1H),8.19 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H),8.03 (s, 1H),7.73-7.73 (m, 1H),7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H),7.38-7.38 (m, 1H),7.01-7.02 (m, 2H),6.19 (s, 1H), 4.32-4.33 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.22-3.23 (m, 1H),3.01-3.10 (m, 4H), 2.77-2.80 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 4H),2.31-2.32 (m, 2H), 2.17-2.19 (m, 1H),1.60-2.0 (m, 4H),1.31 (s, 1H), 1.02(m, 5H), 0.70(m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.35(m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.44 [M-H]-.

**Ejemplo 32: 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 443b)**




**Preparación de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 0.99 mmol), (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.44 g, 1.49 mmol) y carbonato de cesio (0.97 g, 1.49 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97 g, 0.1 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla

de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.71 [M+H]+.

**Preparación de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.34 mmol) en THF (15 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.25 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.15 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.71 [M+H]+.

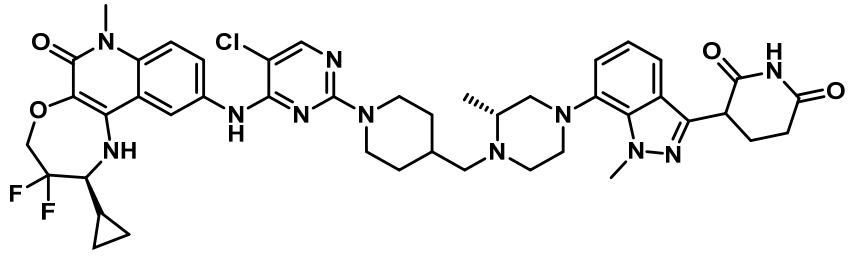
**Preparación de 3-(1-metil-6-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

Una solución agitada de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.15 g, 0.27 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (1.5 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-6-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, sal de TFA) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.28 [M+H]+.

**Preparación de 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.20 g, 0.37 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.14 mmol) en DMSO (4 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.38 g, 2.98 mmol. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto**.** El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.011 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 12.00 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.26-4.29 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.89-2.98 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.16-2.18 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.35-1.37 (m, 4H), 1.19-1.25 (m, 4H), 0.71-0.73 (m, 1H), 0.51-0.54 (m, 2H), 0.33-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.56 [M+H]+.

**Ejemplo 33: 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 442b)**



**Preparación de (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (10.0 g, 42.70 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10.92 g, 51.25 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (9.49 g, 42.70 mmol) en DCM (200 ml), se le añadió ácido acético (2.56 g, 42.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo en DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.58 [M+H]+.

**Preparación de (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g, 13.92 mmol) en THF (180 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (3.0 g, 31 %). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en n-pentano y se concentró para obtener (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g) en forma de un líquido incoloro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.53 [M+H]+.

**Preparación de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol), (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.38 g, 8.0 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano

(20 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97 g, 0.1 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.79 [M+H]+.

**Preparación de 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.42 mmol) en THF (60 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.69 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

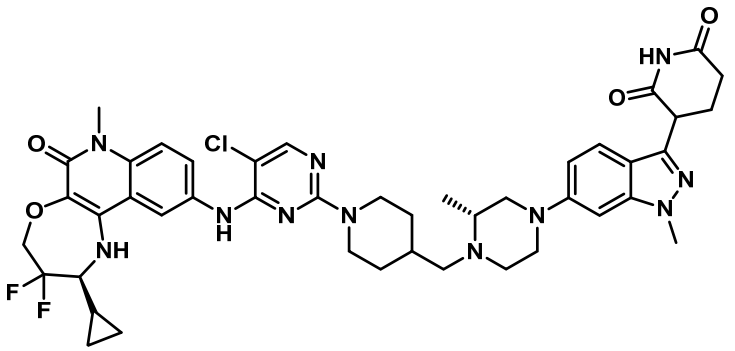
Una solución agitada de 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.33 mmol) en DCM (14 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (7.0 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-

1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.55 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.46 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol)) en DMSO (4 ml), se le añadió DIPEA (0.6 ml, 3.68 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el precipitado resultante se filtró y se aisló para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.12 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.33-4.32 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 3H), 2.65-2.64 (m, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.32-2.31 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.99-0.97 (m, 5H), δ 0.72-0.70 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.60 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 34: 3-(6-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 443a)**



**Preparación de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0.8 g, 1.59 mmol) y (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.6 g, 8.74 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml), se le añadió carbonato de cesio (1.55 g, 4.77 mmol). La reacción se desgasificó durante 10 minutos y se añadieron RuPhos (0.07 g, 0.16 mmol) y RuPhos-Pd $G_3$ (0.07 g, 0.08 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.19 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.55 mmol) en THF (4 ml), se le añadió ácido acético (0.4 ml). Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.4 g, 100 % p/p) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de celite. El celite se

lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se concentró para obtener 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g) en forma de un semisólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z: = 539.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

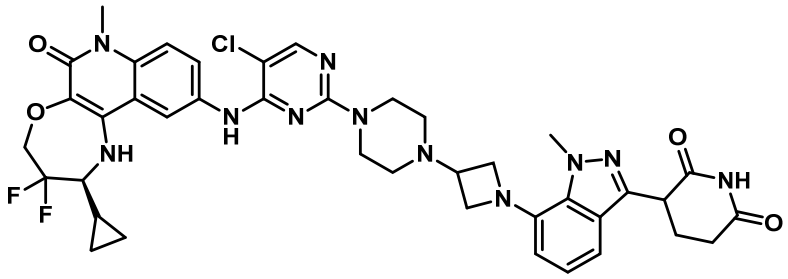
A una solución agitada de 4-(((2R)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g, 0.52 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió TFA (1.4 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-6-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g) en forma de una sal de TFA. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.46 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol)) en DMSO (4 ml), se le añadió DIPEA (0.6 ml, 3.68 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el sólido resultante se filtró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.042 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.20,

18.40 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 1.60, 9.20 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.41-4.40 (m, 4H), 4.25 (q, *J* = 4.80 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.45-2.45 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.70 (s a, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 868.52 $[M-H]^+$.

**Ejemplo 35: 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 388a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.60 g, 1.20 mmol), 4-(azetidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.31 g, 1.31 mmol) y carbonato de cesio (1.17 g, 3.59 mmol) en dioxano (12.0 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron RuPhos (0.06 g, 0.13 mmol) y RuPhos-Pd G3 (0.06 g, 0.06 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas separadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 21 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato

de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 661.87 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g, 0.98 mmol) en THF (13 ml), se le añadieron ácido acético (0.65 ml), DMF (3.0 ml), y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (1.38 g, 9.84 mmol). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con DCM:THF (1:1). El filtrado recogido se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter (20 ml) y se secó al vacío para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 483.49 $[M+H]^+$.

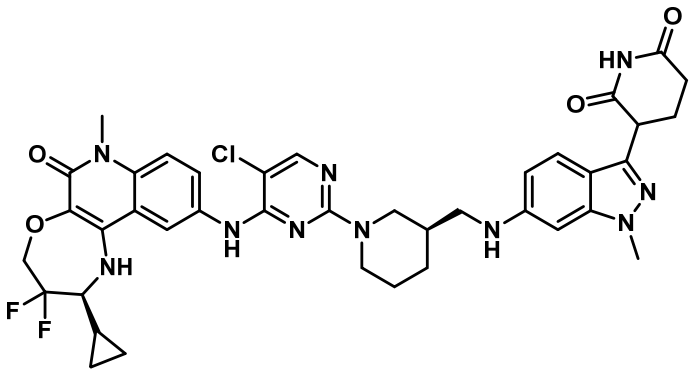
**Preparación de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g, 1.06 mmol) en DCM (6.0 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (6.0 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo (50 ml) y se secó al vacío para obtener 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 383.89 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.92 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.25 g, 0.46 mmol) en DMSO (3.5 ml), se le añadió DIPEA (2.0 ml, 10.98 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.23 (s a, 1H), 4.42-4.29 (m, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 10H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 5H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.34-1.32 (m, 1H), 0.72-0.70 (m, 2H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 812.38 $[M-H]^+$.

**Ejemplo 36: 3-(6-((((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 389a)**



**Preparación de (R)-3-(((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.20 g, 2.40 mmol), (*R*)-3-(amino metil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.59 mmol) y carbonato de cesio (2.34 g, 7.19 mmol) en dioxano (5.0 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron RuPhos (0.11 g, 0.24 mmol) y RuPhos-Pd G3 (0.10 g, 0.12 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 25-30 % en éter de petróleo) para obtener (R)-3-(((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.81 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 634.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R)-3-(((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de (R)-3-(((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.81 g, 1.28 mmol) en THF (28.0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, polvo (0.81 g, 100 % p/p) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 250 ml). El filtrado se concentró para obtener (3R)-3-(((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g) en forma de un semisólido de color verde pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 456.30 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-((((S)-piperidin-3-il)metil)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

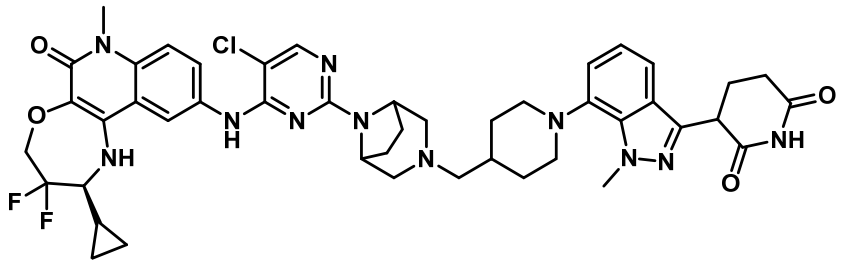
Una solución agitada de (3R)-3-(((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 1.64 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. La mezcla

de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano (20 ml) para obtener 3-(1-metil-6-((((S)-piperidin-3-il)metil)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.55 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 356.21 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-((((S)-piperidin-3-il)metil)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.55 g, 1.54 mmol) en DMSO (5.5 ml), se le añadieron DIPEA (4.10 ml, 23.21 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.36 g, 23.21 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.108 g) en forma de un sólido de color pardo. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.30-4.16 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 3H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.72-0.7 (m, 2H), 0.52-0.52 (m, 2H), 0.34 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 787.48 [M+H]+.

**Ejemplo 37: 3-(7-(4-((8-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 395a)**



**Preparación de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (3.00 g, 14.13 mmol) y bencilo 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.20 g, 16.96 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió ácido acético (0.82 ml, 14.13 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.00 g, 28.26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (70 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (5.81 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 444.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (3.00 g, 6.76 mmol) en THF (120 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.80 g, 60 % p/p ). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 200 ml de THF:DCM (1:1), y el filtrado se concentró y se secó para obtener 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.01 g) en forma de un compuesto gomoso de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 310.21 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.00 g, 1.99 mmol) y 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.55 g, 4.99 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml), se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 5.99 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.10 g, 0.10 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con MeOH al 10 % en DCM (150 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para obtener 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 729.54 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0.78 g, 1.07 mmol) en THF (32 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.78 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 150 ml), y el filtrado se concentró para obtener 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0.59 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 551.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

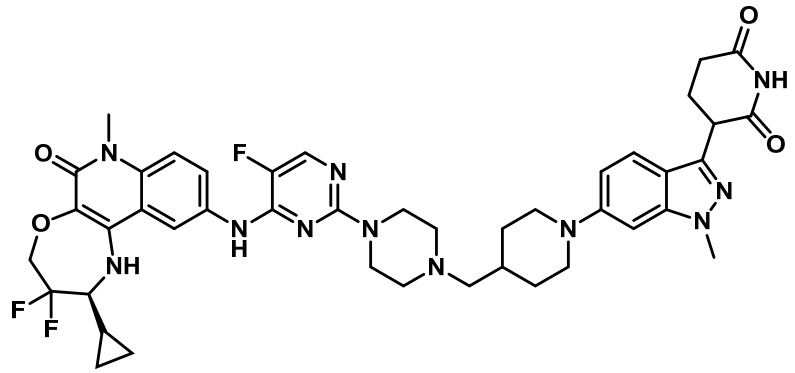
Una solución agitada de 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0.59 g, 1.07 mmol) en DCM (6 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (3.0 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida el disolvente residual se codestiló con DCM (3 x 10 ml) para obtener 3-(7-(4-((3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.51 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 451.29 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-((3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.55 mmol) y DIPEA (2.0 ml) en DMSO (2.5 ml), se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.22 mmol). La reacción se agitó a 100 ˚C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.075 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.40, 6.80 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.15 (s a, 1H), 4.45-4.31 (m, 5H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.24-3.23 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 6H), 2.38-2.15 (m, 6H), 1.84-1.77 (m, 7H), 1.43-1.24 (m, 3H), 0.72-0.36 (m, 4H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 882.55 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 38: 3-(6-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-**

**fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 382a)**

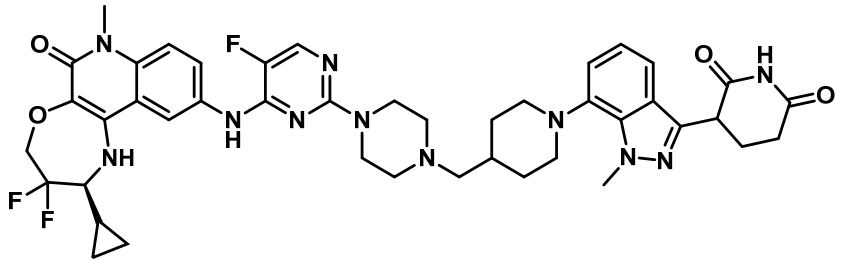


**Preparación de 3-(6-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 111 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (61.2 mg, 133 µmol) y CsF (50.4 mg, 332 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 20 horas, después se trató con DIEA (42.9 mg, 57.8 µl, 332 µmol) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción después se calentó a 110 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 37-41 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 3-(6-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (32.0 mg, 38.1 µmol) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 13.4, 9.1 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 5H), 3.55 (s, 3H), 2.78 – 2.56 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.5

Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 840.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 39: 3-(7-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 383a)**

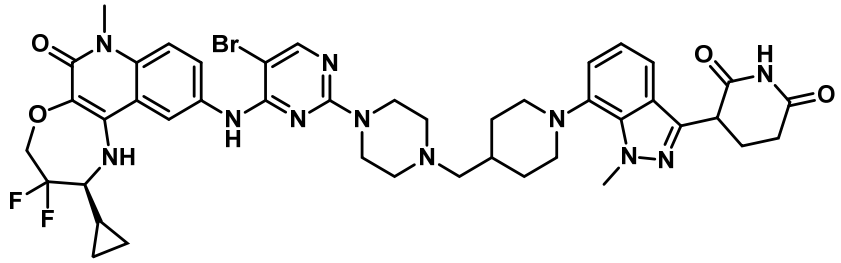


**Preparación de 3-(7-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 111 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (61.2 mg, 133 µmol) y CsF (50.4 mg, 332 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 20 horas, después se trató con DIEA (42.9 mg, 57.8 µl, 3.00 *equiv.*, 332 µmol) y se agitó a 80 °C durante 4 horas, después se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 37-40 %/ agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 3-(7-(4-((4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (39.8 mg, 47.3 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.54 – 4.34 (m,

2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 4H), 2.39 (s a, 4H), 2.24 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 4H), 1.43 – 1.26 (m, 4H), 0.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.52 (s, 2H), 0.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 840.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 40: 3-(7-(4-((4-(5-bromo-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 384a)**

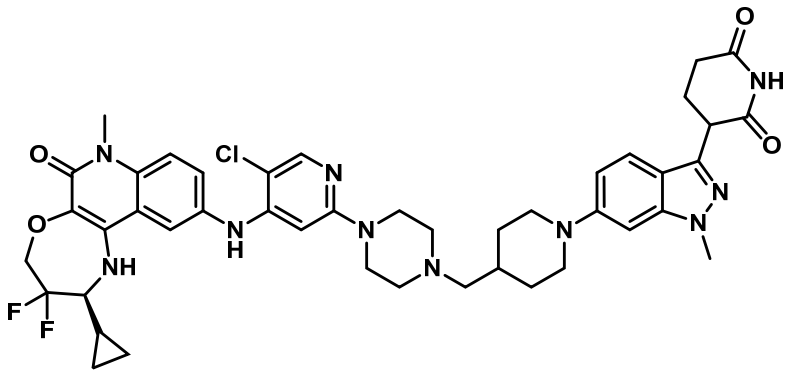


**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-bromo-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (52.8 mg, 103 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (57.0 mg, 124 µmol) y CsF (46.9 mg, 309 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-63-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(7-(4-((4-(5-bromo-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (34.1 mg, 37.8 µmol). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.50 (s,

3H), 3.21 – 3.10 (m, 8H), 2.62 – 2.51 (m, 4H), 2.34 – 2.27 (m, 4H), 2.12 (dd, *J* = 16.2, 10.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 3H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 2H), 0.72 – 0.58 (m, 1H), 0.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.34 – 0.22 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 900.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 41: 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 385a)**

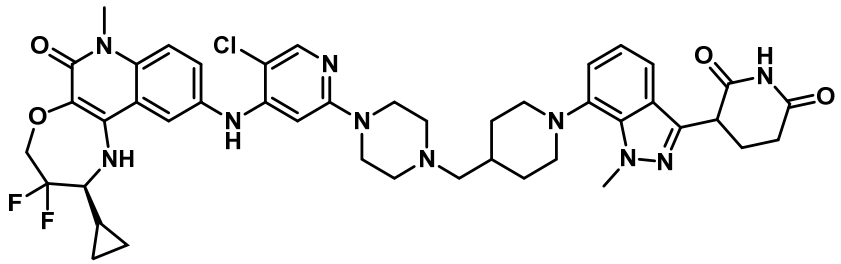


**Preparación de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 111 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (61.4 mg, 133 µmol) y CsF (50.5 mg, 333 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción después se trató con DIEA (43.0 mg, 58.0 µl, 333 µmol), se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se calentó 110 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-

il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (25.8 mg, 30 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 4H), 2.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.40 – 2.35 (m, 5H), 2.31 – 2.21 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 4H), 0.77 – 0.064 (m, 1H), 0.55 – 0.44 (m, 2H), 0.41 – 0.22 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 428.4 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 42: 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 386a)**

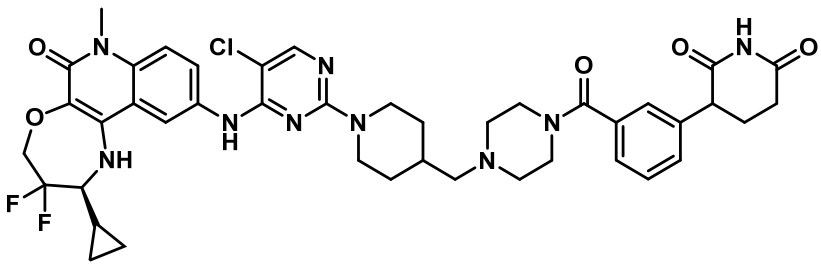


**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 111 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (61.4 mg, 133 µmol) y CsF (50.5 mg, 333 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 20 horas, después se trató con DIEA (43.0 mg, 58.0 µl, 3.00 *equiv.*, 333 µmol) y se agitó a 80 °C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción después se calentó a 110 °C durante 4 días, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-62-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(7-(4-((4-

(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (36.4 mg, 42 µmol) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 32.0 Hz, 10H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.21 – 1.78 (m, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.32 (s, 1H), 0.72 (s, 1H), 0.51 (s, 2H), 0.31 (s, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 855.4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 43: 3-(3-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona (Compuesto 387a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 529 µmol), ácido 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoico (148 mg, 635 µmol) y N-metilimidazol (88.6 µl, 1.11 mmol) en MeCN (3.00 ml) se trató con hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilcloroformamidinio (178 mg, 1.20 *equiv.*, 635 µmol) y MeCN (1.00 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora, después se diluyó con DMSO, se concentró al vacío para retirar el acetonitrilo, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (MeCN a 20-50 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 4-((4-(3-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (127 mg, 255 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 499.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de diclorhidrato de 3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona**

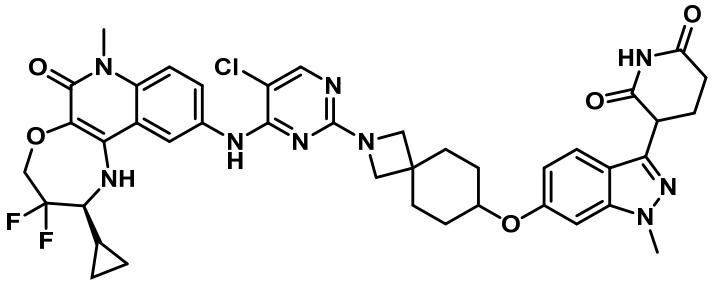
Una mezcla de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (123.5 mg, 247.7 µmol) y DCM (1.00 ml) se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (1.00 ml, 4.00 molar, 4.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM y se concentró dos veces más a presión reducida para obtener diclorhidrato de 3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona (116 mg, 246 µmol) en forma de un sólido de color beige. **LC-MS (ESI)**: m/z = 399.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(3-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (40.0 mg, 85.4 µmol), 3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona (44.3 mg, 111 µmol) y CsF (38.9 mg, 256 µmol) en DMSO (854 µl) se calentó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción después se trató con DIEA (44.2 mg, 59.5 µl, 342 µmol) y se agitó a 75 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-45 %-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(3-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-2,6-diona (35.6 mg, 42 µmol) en forma de un sólido de color beige pálido. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 4H), 3.92 (dd, *J* =

11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.43 – 2.21 (m, 10H), 2.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 830.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 44: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 449a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.00 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 ml) y agua (10.0 ml), se le añadió hidróxido de potasio (0.33 g, 5.99 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, se añadieron XPhos de *terc*-butilo (0.10 g, 0.20 mmol) y $Pd_2dba_3$ (0.18 g, 0.20 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol (0.7 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 438.46 [M+H]+.

**Preparación de 7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato *terc*-butilo**

Una solución agitada de 4-(4-hidroxibutil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 2.9 mmol) y TEA (0.83 ml, 5.8 mmol) en DCM (14.0 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.39 g, 3.48 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para aislar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración usando dietil éter para obtener 7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un semisólido de color amarillo. **$^1$H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.72 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol (0.7 g, 1.60 mmol) y 7-((metilsulfonil)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 g, 1.92 mmol) en DMF (14.0 ml) a 0 °C, se le añadió $Cs_2CO_3$ (1.56 g, 4.80 mmol). Después, la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo en acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 661.73 [M+H]+.

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g,

1.06 mmol) en THF (21 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.4 g). La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (20 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 483.53 [M+Na]+.

**Preparación de 3-(6-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

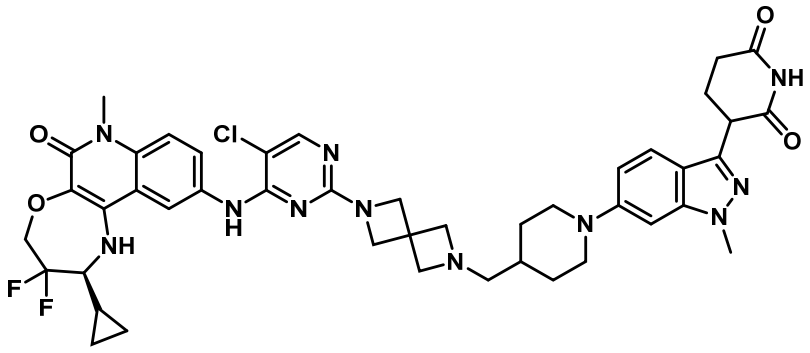
A una solución agitada de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 1.09 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando dietil éter para obtener 3-(6-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.4 g (sal de TFA)). **LC-MS (ESI)**: m/z = 383.51 [M+H]+.

**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(6-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.2 g, 0.41 mmol) en DMSO (4 ml), se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.38 ml, 2.0 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-

il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (58 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 3H). 4.30-4.28 (m ,1H), 3.91 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.32 (s, 1H), 0.73-0.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.54-0.51 (t, *J* = 6.0 Hz , 2H), 0.37-0.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 814.47 [M+H]+.

**Ejemplo 45: 3-(6-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 438a)**



**Preparación de 6-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disolvieron 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 5.04 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1.49 g, 6.05 mmol) en una mezcla de THF:MeOH (1:1) (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de $N_2$. Después de 1 hora, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.63 g, 10.0 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La reacción en bruto se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se

concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 6-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.9 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 430.56 $[M+H]^+$.

**Preparación de 6-(piperidin-4-ilmetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 6-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g, 1.86 mmol) en etanol (16 ml) se purgó con $N_2$ durante 5 minutos. Se añadió paladio sobre carbono activado (10 %) (0.80 g, 1.86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (100 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 6-(piperidin-4-ilmetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 296.21 [M+H]+.

**Preparación de 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(piperidin-4-ilmetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 1.69 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol **(**0.42 g, 0.84 mmol) en 1,4 dioxano (5 ml), se le añadió *terc*-butóxido de sodio (0.49 g, 5.07 mmol). La reacción se purgó con $N_2$ durante 5 minutos, se añadió RuPhos-Pd G3 (0.14 g, 0.16 mmol). La reacción se roció nuevamente con $N_2$ durante 5 minutos y después se agitó y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida

(acetato de etilo al 50-60 % en éter de petróleo) para obtener 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 715.77 $[M+H]^+$.

**Preparación de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 0.83 mmol) y ácido acético (0.06 ml) en THF (18 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, al 50 % p/p (0.60 g) a la reacción. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (15 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter (2 x 20 ml) para obtener 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.41 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 537.66 [M+H]+.

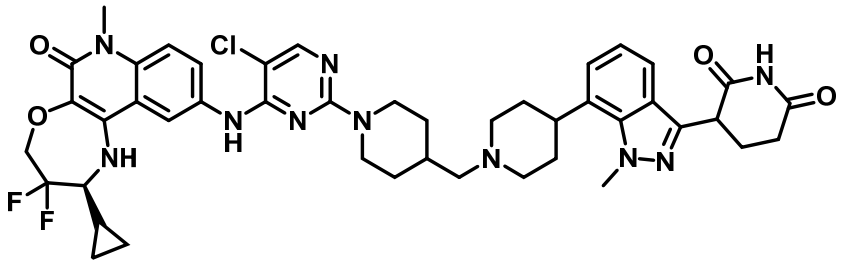
**Preparación de 3-(6-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.74 mmol) en DCM (4 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante trituración con dietil éter (2 x 20 ml) para obtener 3-(6-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 437.59 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(6-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.31 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.15 mmol) en DMSO (3.0 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.17 ml, 0.95 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío para aislar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.045 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.20, 17.80 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 12.40 Hz, 2H), 3.39-3.37 (m, 6H), 3.23(a, 1H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), δ 2.30-2.28(m, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 11.60 Hz, 1H), 1.27-1.24 (m, 4H), 0.73-0.72 (m, 1H), 0.56-0.55 (m, 2H), 0.37-0.36 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 866.43 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 46: 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 132a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (32.0 ml) y agua (8.0 ml), se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1.48 g, 4.80 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno gaseoso durante 20 minutos. Se añadieron carbonato de cesio (3.91 g, 12.01 mmol), XantPhos (0.92 g, 1.60 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.73 g, 0.80 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 22 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 603.62 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 3.31 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando dietil éter (3.5 ml) y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-

il)-1-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (1.3 g) en forma de una goma de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 503.60 [M+H]+.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (1.3 g, 2.41 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 2.89 mmol) en THF (26 ml), se le añadieron $NaCNBH_3$ (0.45 g, 7.24 mmol) y $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (1.3 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 18 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 700.82 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.42 mmol) en THF (12 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (humedad del 50 %) (0.3 g). La reacción se puso en una atmósfera de $H_2$ (15 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF al 30 % en acetato de etilo (15 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.21 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 524.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

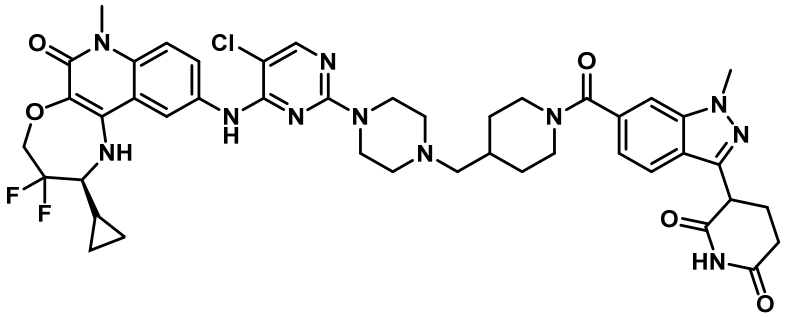
Una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.21 g, 0.40 mmol) en 1,4-dioxano (2.1 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (1.05 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para aislar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando dietil éter (3 ml) para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.16 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 424.59 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(1-metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.32 mmol) en DMSO (6.0 ml), se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.076 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.3 ml, 1.63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.028 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 7.07 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 4.45-4.33 (m, 5H), 4.14 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.96 (s a, 2H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 5H), 1.86-1.69 (m, 8H),

1.45-1.41 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 855.56 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 47: 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 391a)**



**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 674 µmol), ácido 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico (176 mg, 613 µmol) y NMI (106 mg, 103 µl, 1.29 mmol) en DMA (3.00 ml) se trató con hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilcloroformamidinio (206 mg, 735 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas, después se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-60 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (282 mg, 0.49 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

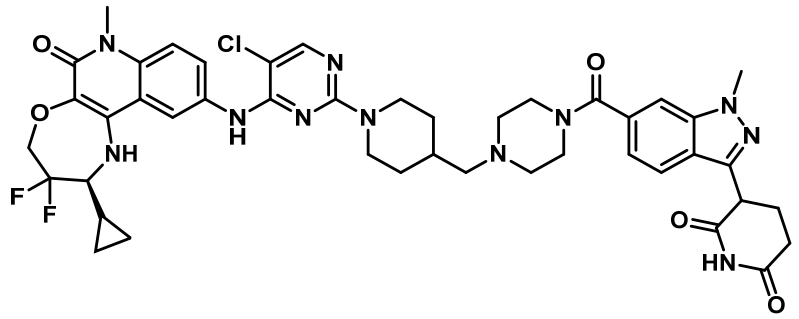
Una mezcla de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 507 µmol) y DCM (2.00 ml) se trató con una mezcla de DCM (2.00 ml) y TFA (2.00 ml, 26.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM y

se concentró nuevamente al vacío (2 x) para obtener 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (287 mg, 507 µmol) en forma de una sal de TFA. **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 107 µmol), 3-(1-metil-6-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (72.5 mg, 160 µmol) y DIEA (93.0 µl, 534 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-59-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (38.0 mg, 43 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.59 – 4.30 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.83 – 2.60 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 4H), 2.23 – 2.07 (m, 4H), 1.82 (s a, 2H), 1.62 (s a, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.18 – 1.00 (m, 2H), 0.77 – 0.63 (m, 1H), 0.57 – 0.46 (m, 2H), 0.34 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 48: 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 392a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 674 µmol), ácido 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico (176 mg, 613 µmol) y N-metilimidazol (106 mg, 103 µl, 1.29 mmol) en DMA (3.00 ml) se trató con hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilcloroformamidinio (206 mg, 735 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se filtró. La solución en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 15-70 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (232 mg, 420 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.5 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

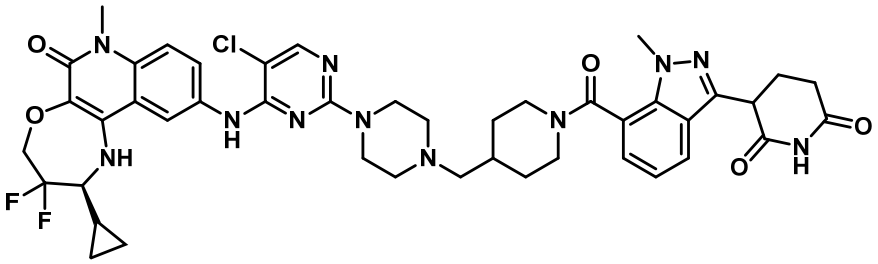
Una mezcla de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 416 µmol) y DCM (2.00 ml) se trató con una mezcla de DCM (2.00 ml) y TFA (2.00 ml, 26.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se concentró al vacío (2 x) para obtener 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (236 mg, 416 µmol) en forma de una sal de TFA. **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.3 [M+H]+.

**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 107 µmol), 3-(1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (72.5 mg, 160 µmol) y DIEA (93.0 µl, 534 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-73-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (37.4 mg, 42 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 – 7.69 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.45 – 2.25 (m, 4H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 3H), 1.38 – 1.15 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 0.79 – 0.64 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.34 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 49: 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 393a)**



**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 674 µmol), ácido 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxílico (176 mg, 613 µmol) y N-metilimidazol (103 µl, 1.29 mmol) en DMA (3.00 ml) se trató con hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilcloroformamidinio (206 mg, 735 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 20-70 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (251 mg, 454 µmol) en forma de un sólido de color beige. **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

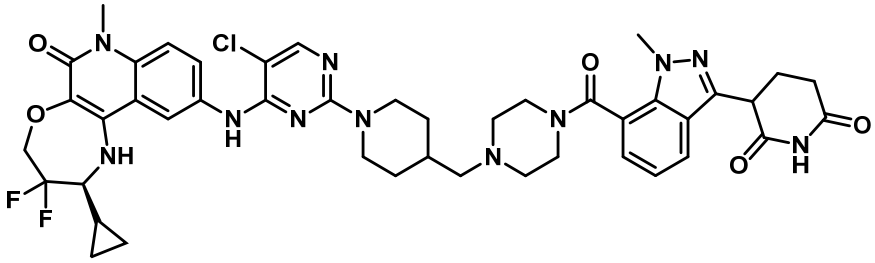
Una mezcla de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (249 mg, 451 µmol) y DCM (2.00 ml) se trató con una mezcla de DCM (2.00 ml) y TFA (2.00 ml, 26.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se concentró nuevamente al vacío (2 x) para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (255 mg, 451 µmol) en forma de una sal de TFA. **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 107 µmol), 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (72.5 mg, 160 µmol) y DIEA (69.0 mg, 93.0 µl, 5.00

*equiv.*, 534 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-28-36-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (42.2 mg, 47 µmol) en forma de un sólido de color beige pálido. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 24.6 Hz, 3H), 3.56 (s, 6H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.17 (s, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.31 (t, *J* = 17.3 Hz, 1H), 1.20 – 1.04 (m, 1H), 0.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 50: 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 394a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 674 µmol), ácido 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxílico (176 mg, 613 µmol) y N-metilimidazol (103 µl, 1.29 mmol) en DMA (3.00 ml) se trató con hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilcloroformamidinio

(206 mg, 735 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 20-55 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (332 mg, 601 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

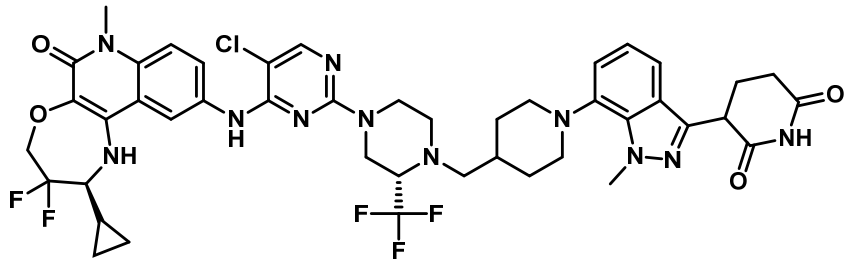
Una mezcla de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 597 µmol) y DCM (2.00 ml) se trató con una mezcla de DCM (2.00 ml) y TFA (2.00 ml, 26.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió nuevamente en DCM y se concentró al vacío (2 x) para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (338 mg, 597 µmol) en forma de una sal de TFA. **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (50.0 mg, 107 µmol), 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (72.5 mg, 160 µmol) y DIEA (93.0 µl, 534 µmol) en DMSO (1.00 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-28-33-100 %/agua con ácido fórmico al 0.1 %) para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (46.5 mg, 52 µmol). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s,

1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 – 4.19 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.39 – 1.26 (m, 1H), 1.09 – 0.92 (m, 2H), 0.70 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 2H), 0.34 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 884.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 51: 3-(7-(4-(((*S*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 426a)**



**Preparación de (*S*)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Un vial dram que contenía decaborano(14) (13.9 mg, 114 µmol) se cargó con (*S*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (106 mg, 418 µmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (94.0 mg, 380 µmol). Se añadió una barra de agitación seguido de MeOH (2.00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se inactivó mediante la adición de HCl 0.5M (1.0 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ((acetato de etilo/EtOH 3:1)/heptano al 0-100 %) para obtener (*S*)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 330 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 486.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de (*S*)-4-(piperidin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A un vial de 20 ml que contenía (*S*)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (157.3 mg, 324.0 µmol) se le añadieron isopropanol (3.00 ml) y acetato de etilo (1.50 ml). La solución se roció con $N_2$ durante 5 minutos después se trató con $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 100.0 mg, 142.4 µmol). La mezcla después se roció con $H_2$ durante 5 minutos, después se agitó en un baló de $H_2$ durante 20 horas. La mezcla de reacción se roció con $N_2$, se filtró a través de celite y se aclaró con acetato de etilo, metanol y DCM (20 ml cada uno). El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-100 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener (*S*)-4-(piperidin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (88.0 mg, 250 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 352.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de (*S*)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (*S*)-4-(piperidin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85.9 mg, 244 µmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (147 mg, 293 µmol) y RuPhos-Pd-G3 (15.2 mg, 18.2 µmol) en THF (1.50 ml) se roció con $N_2$ durante 5 minutos. Se añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio (1.00 M en THF, 709 µl, 709 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con ácido fórmico (55.3 µl, 1.47 mmol) y se purificó mediante cromatografía en columna ((acetato de etilo/EtOH 3:1)/heptano al 0-100 %) para obtener (*S*)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (116 mg, 0.150 mmol).

**Preparación de (3*S*)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (*S*)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(116 mg, 150 µmol) en acetato de etilo (1.00 ml), DMF (1.00 ml) e IPA (1.00 ml) se roció con $N_2$ durante 5 minutos, se trató con Pd/C (10 % en peso, 46.0 mg, 43.2 µmol) y después se roció con $H_2$ durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ a 50 °C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se roció con $N_2$ durante cinco minutos, se cargó con Pd/C (10 % en peso, 96.0 mg, 90.2 µmol), se roció con $H_2$ durante cinco minutos y se calentó en una atmósfera de $H_2$ durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite (usando DCM, después MeOH, después acetato de etilo), se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO, se filtró, después se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 50-100 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener (3*S*)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (73.0 mg, 123 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 593.8 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((*S*)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

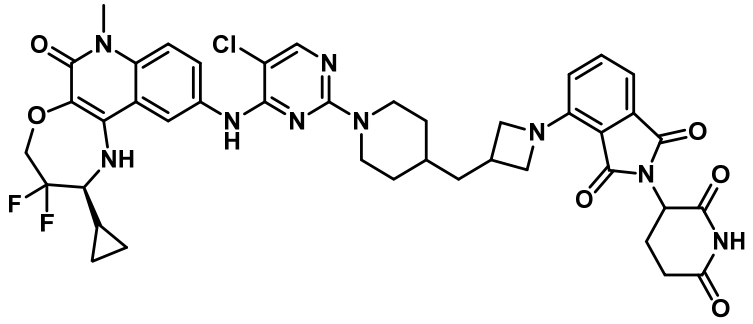
Una solución de (3*S*)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (68.7 mg, 116 µmol) en DCM (1.00 ml) se trató con una solución 1:1 de TFA (1.00 ml, 13.0 mmol) y DCM (1.00 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se suspendió en DCM y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida (2 x) para obtener bis-trifluoroacetato de 3-(1-metil-7-(4-(((*S*)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (91.8 mg, 0.11 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 493.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((*S*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

(69.4 mg, 148 µmol), bis-trifluoroacetato de 3-(1-metil-7-(4-(((*S*)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (39.5 mg, 65.1 µmol) y DIEA (45.4 µl, 261 µmol) en DMSO (0.700 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 39-100 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 3-(7-(4-(((*S*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (31.4 mg, 34 µmol). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.99 – 3.84 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 6H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.56 (m, 6H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.86 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 0.76 – 0.65 (m, 1H), 0.58 – 0.46 (m, 2H), 0.43 – 0.27 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 924.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 52: 4-(3-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 433a)**



**Preparación de 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de clorhidrato de 4-(azetidin-3-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80.0 mg, 275 µmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoroisoindolina-1,3-

diona (86.0 mg, 311 µmol) y DIEA (144 µl, 825 µmol) en DMSO (1.80 ml) se calentó a 100 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna (al 0-100 % de (3:1 de acetato de etilo/EtOH)/heptano) para obtener 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (139 mg, 0.27 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 511.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona**

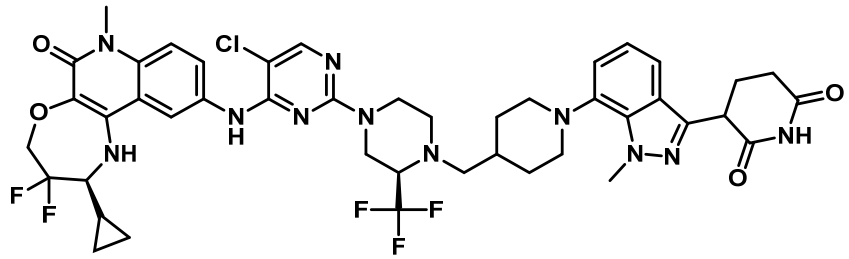
Una solución de 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (146 mg, 286 µmol) en DCM (1.00 ml) se trató con una solución 1:1 de TFA (1.00 ml, 13.0 mmol) y DCM (1.00 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se concentró a presión reducida (3 x) para obtener 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (179 mg, 280 µmol) en forma de un sólido de color amarillo (sal de TFA). **LC-MS (ESI)**: m/z = 411.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(3-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona**

Una solución de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (95.3 mg, 203 µmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(3-(piperidin-4-ilmetil)azetidin-1-il)isoindolin-1,3-diona, TFA (64.4 mg, 101 µmol) y DIEA (87.8 µl, 504 µmol) en DMSO (0.700 ml) se calentó a 80 °C durante 19 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con ácido fórmico, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 10-100 %/agua [con ácido acético al 0.1 %]) para obtener 4-(3-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

(24.7 mg, 29 µmol) en forma de un sólido de color amarillo. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 3H), 4.30 – 4.19 (m, 3H), 3.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.73 – 0.58 (m, 1H), 0.51 – 0.39 (m, 2H), 0.33 – 0.22 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 842.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 53: 3-(7-(4-(((*R*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 426b)**

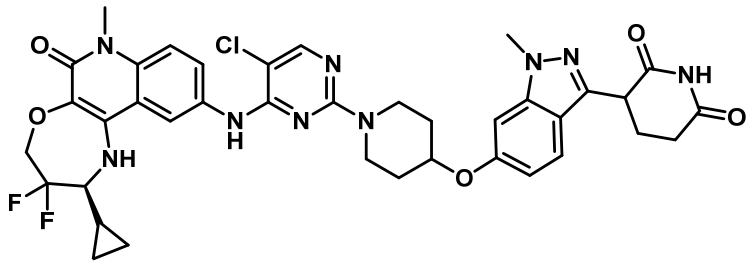


**Preparación de 3-(7-(4-(((*R*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Este compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el **Compuesto 426a** para obtener 3-(7-(4-(((*R*)-4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (33.4 mg, 36 µmol) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.33 (dd, *J*

= 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 8H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 0.76 – 0.66 (m, 1H), 0.58 – 0.46 (m, 2H), 0.35 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 924.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 54: 3-(6-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 456a)**

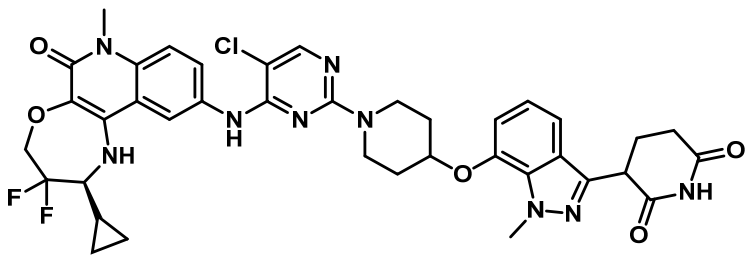


**Preparación de 3-(6-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (46.0 mg, 98.2 µmol) y clorhidrato de 3-(1-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (44.7 mg, 118 µmol) en DMSO (0.700 ml) se trató con DIEA (68.4 µl, 393 µmol) y se calentó a 80 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 27-57-59-100 %/agua [con ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 3-(6-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (62.5 mg, 77 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H),

7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 1H), 0.74 – 0.61 (m, 1H), 0.55 – 0.43 (m, 2H), 0.40 – 0.29 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 774.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 55: 3-(7-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 457a)**

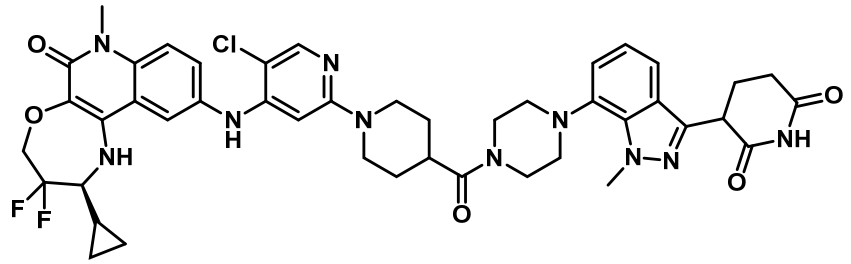


**Preparación de 3-(7-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Este compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el **Compuesto 456a** para obtener 3-(7-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (16.8 mg, 21 µmol) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.11

(m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.38 – 1.24 (m, 1H), 0.75 – 0.59 (m, 1H), 0.58 – 0.41 (m, 2H), 0.40 – 0.26 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 774.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 56: 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 425a)**

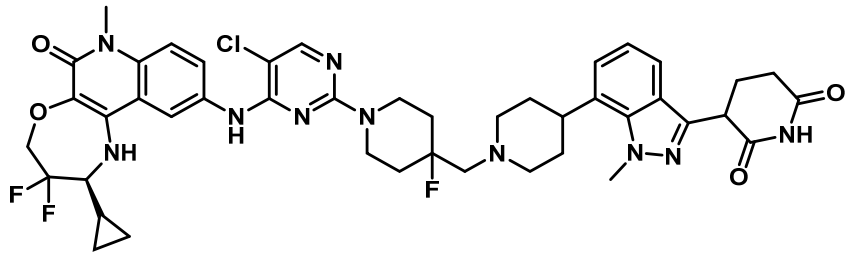


**Preparación de 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

En un vial pequeño equipado con barra de agitación, una solución de (*S*)-10-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (90.2 mg, 200 µmol), 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, ácido fórmico (96.9 mg, 0.200 mmol) y DIPEA (174 µl, 1.00 mmol) en DMSO (1.5 ml) se agitó a 110 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE hidrófobo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido fórmico al 0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron y se liofilizaron para proporcionar 3-(7-(4-(1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (23.0 mg) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H),

6.07 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.21 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.96 – 2.73 (m, 3H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.38 – 1.19 (m, 1H), 0.78 – 0.63 (m, 1H), 0.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.30 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 870.1 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 57: 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 461a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con barra de agitación, una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1.55 g, 5.00 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (2.50 g, 5.00 mmol) y carbonato de cesio (4.89 g, 15.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5.0 ml) se trató con Xantphos (289 mg, 500 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (229 mg, 250 µmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua, después se extrajo 3X con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100 % en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-

7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2.70 g) en forma de una espuma de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 603.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2.70 g, 4.48 mmol) en THF (30 ml) se trató con $Pd(OH)_2$ sobre carbono (786 mg, 20 % en peso, 1.12 mmol). Se burbujeó hidrógeno gaseoso (globo) a través de la solución durante varios minutos y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno en un bloque de reacción calentado durante 24 horas. La mezcla de reacción se retiró del calor y se filtró a través de celite. El filtrado se recogió en DMSO y se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido fórmico al 0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones se evaporaron para proporcionar 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.946 g). **LC-MS (ESI)**: m/z = 427.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una suspensión de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.946 g, 2.22 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con HCl (4 M en dioxano, 5.54 ml, 22.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-7-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2 HCl en bruto (899 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación. **LC-MS (ESI)**: m/z = 327.1 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 3-(1-metil-7-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2 HCl (639 mg, 98 % en peso, 1.57 mmol), DIPEA (546 µl, 3.14 mmol) y 4-

fluoro-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (363 mg, 1.57 mmol) en THF (20 ml) se trató con ácido acético (269 µl, 4.70 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (499 mg, 2.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3X con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO y se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido acético al 0.1 %) en agua (con ácido acético al 0.1 %) durante dos inyecciones. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.299 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 542.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

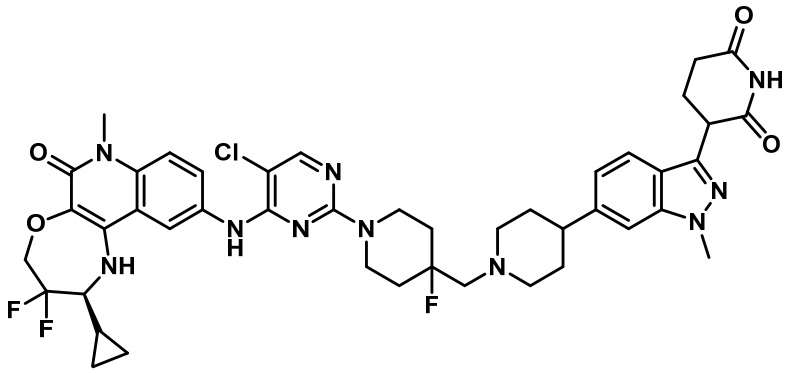
Una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.299 g, 552 µmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (851 µl, 11.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en metanol, después se concentró a presión reducida nuevamente para proporcionar 3-(7-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, sal de TFA (306 mg) en forma de un semisólido de color naranja pálido, que se usó sin purificación adicional. **LC-MS (ESI)**: m/z = 442.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (129 mg,

275 µmol), 3-(7-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, sal de TFA (153 mg, 275 µmol) y DIPEA (240 µl, 1.38 mmol) en DMSO (1.8 ml) se agitó a 80 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 20-100 % (con ácido fórmico al 0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y se liofilizaron para proporcionar 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (121.6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.34 (dp, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.53 (m, 7H), 1.35 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 0.70 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 0.58 – 0.47 (m, 2H), 0.35 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 873.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 58: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 472a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se añadieron THF (20 ml) y DMF (3.0 ml) a un matraz que contenía 4-fluoro-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (927 mg, 4.01 mmol), 3-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2 HCl (800 mg, 2.00 mmol, preparada usando métodos publicados, por ejemplo, en la Solicitud Internacional N.º WO2022235945), y acetato de potasio (590 mg, 6.01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (637 mg, 3.01 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con $NH_4Cl$ saturado acuoso y se extrajo 3X con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 40-100 % en heptanos durante 13.5 minutos, después eluyendo con acetato de etilo:EtOH 3:1. Las fracciones se evaporaron para proporcionar 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.573 g) en forma de un aceite incoloro que se trituró en un sólido de color blanco. **LC-MS (ESI)**: m/z = 542.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

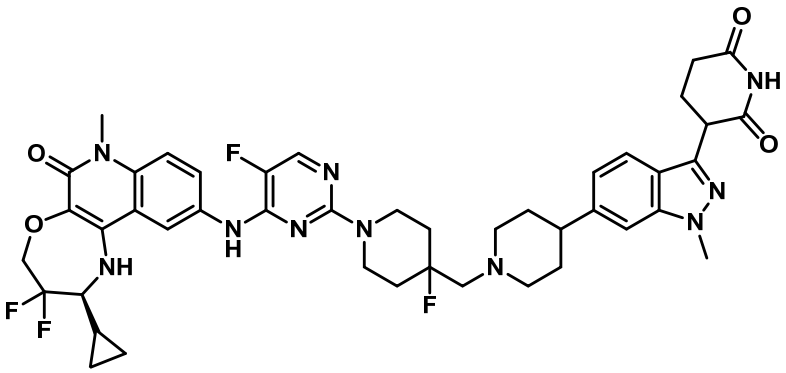
Una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.573 g, 1.06 mmol) en DCM (11 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1.63 ml, 21.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en metanol y se concentró a presión reducida nuevamente para proporcionar 3-(6-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-

diona, TFA (820 mg) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional. **LC-MS (ESI)**: m/z = 442.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

En un vial del equipado con barra de agitación, una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (124 mg, 265 µmol), 3-(6-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, TFA (210 mg, 70 % en peso, 265 µmol) y DIPEA (230 µl, 1.32 mmol) en DMSO (2.65 ml) se agitó a 80 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido acético al 0.1 %) en agua (con ácido acético al 0.1 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y se liofilizaron para proporcionar 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (119.2 mg) en forma de un sólido de color rosa. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.09 (m, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 3H), 4.17 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.26 – 3.11 (m, 3H), 3.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 3H), 1.88 – 1.56 (m, 7H), 1.34 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 0.71 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.57 – 0.46 (m, 2H), 0.35 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 873.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 59: 3-(6-(1-((1-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 474a)**

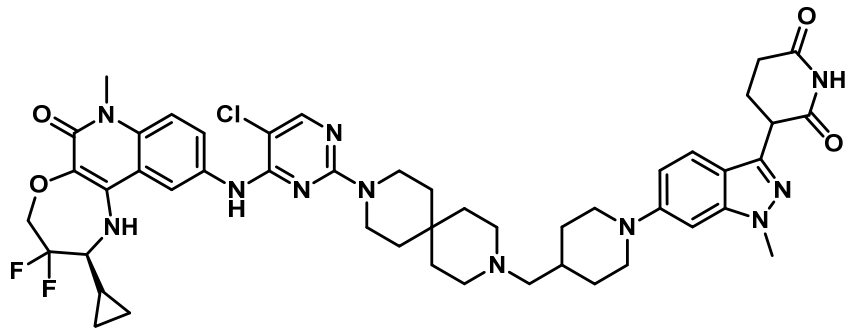


**Preparación de 3-(6-(1-((1-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (114 mg, 1 *equiv.*, 252 µmol), 3-(6-(1-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, TFA (200 mg, 70 % en peso, 252 µmol), fluoruro de cesio (38.3 mg, 252 µmol) y DIPEA (163 mg, 219 µl, 1.26 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 110 °C en un bloque de reacción calentado durante la noche. La mezcla de reacción se retiró del calor y se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE hidrófilo de 0.45 µm. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido acético al 0.1 %) en agua (con ácido acético al 0.1 %), después un gradiente de MeCN al 10-100 % (con ácido fórmico al 0.1 %) en agua (con ácido fórmico al 0.1 %). El producto se volvió a purificar mediante HPLC prep. usando un gradiente de MeCN al 10-100 % (con TFA al 0.1 %) en agua (con TFA al 0.1 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y se liofilizaron para proporcionar 3-(6-(1-((1-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, TFA (41.7 mg, 16 %, pureza del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 3H), 3.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.34 – 3.15 (m, 5H), 2.96 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 1.78 (dd, *J* = 35.4, 12.8 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.72 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 0.59 – 0.47 (m, 2H), 0.35 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 857.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 60. 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 416a)**



**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol) y 9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.40 g, 4.0 mmol, preparado usando métodos publicados, por ejemplo, la Solicitud Internacional N.º WO2022228547) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadieron Se añadieron RuPhos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.08 g, 0.10 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para aislar un producto en bruto. El producto en

bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 771.83 $[M+H]^+$.

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 0.90 mmol) en THF (28 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.7 g) a temperatura ambiente. La reacción se puso a presión de hidrógeno (60 psi) y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para aislar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 593.67 $[M+H]^+$.

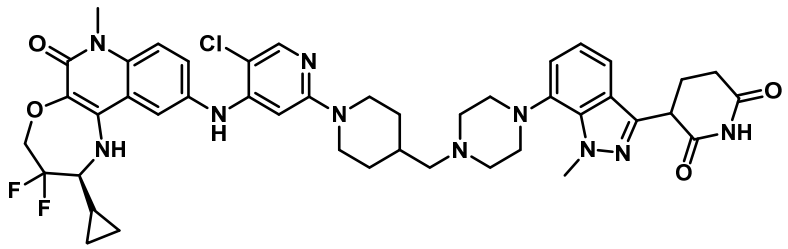
**Preparación de 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 1.01 mmol) en DCM (12 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para aislar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter (20 ml) para obtener 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.44 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 493.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.22 g, 0.44 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (3 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.8 ml, 3.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío para aislar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (15.6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.70 (m 2H), 3.55 (s, 7H), 2.80-2.68 (m, 5H), 2.59-2.55 (m, 5H), 2.16-2.14 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.52-1.20 (m, 12H), 0.85-0.72 (m, 1H), 0.63-0.51 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 924.55 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 61. 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 453a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.60 g, 1.20 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 3.00 mmol) en 1,4-dioxano (18.0 ml), se le añadió carbonato de cesio (1.17 g, 3.60 mmol). La reacción se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.06 g, 0.06 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con MeOH al 10 %:DCM (200 ml) y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 606.65 [M+H]+.

**Preparación de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 0.62 mmol) en THF (23.0 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.38 g, 100 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (85 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml) y el filtrado se concentró para obtener 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.31 g) en forma de un sólido de color negro. **LC-MS (ESI)**: m/z = 428.51 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

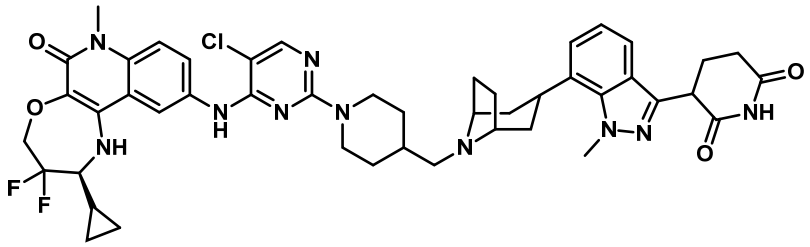
Una solución agitada de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.31 g, 0.72 mmol) en DCM (6.2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (3.1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 10 ml) para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) para obtener 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color pardo (0.38 g en forma de una sal de TFA). **LC-MS (ESI)**: m/z=328.48 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (0.20 g, 0.36 mmol) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g, 0.44 mmol) en DCM (12.0 ml), se le añadió trietilamina (1.0 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.23 g, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante purificación mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.038 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 8.38 (s a, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.42-4.31 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.98 (t, *J* = 13.60 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.11-2.86 (m, 6H), 2.71-2.60 (m, 6H), 2.33-2.17 (m, 5H), 1.72 (d, *J* = 10.80 Hz, 3H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 1H), 0.51-0.49 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 855.48 [M+H]+.

**Ejemplo 62. 3-(7-((1r,5s)-8-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 444a)**



**Preparación de (1s,5r)-3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.20 g, 2.40 mmol) y 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.96 g, 2.88 mmol) en 1,4-dioxano (9.6 ml) y agua (2.4 ml) se le añadió carbonato de sodio (0.76 g, 7.20 mmol). La reacción se purgó con $N_2$ durante 10 minutos, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0.18 g, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con MeOH al 10 % en DCM (100 ml). El filtrado se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante columna ultrarrápida (10-acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener (1s,5r)-3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.02 g) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 629.58 $[M+H]^+$.

**Preparación de 5-(7-((1s,5r)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol**

A una solución agitada de (1s,5r)-3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.60 mmol) en DCM (20.0 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10.0 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El

producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 5-(7-((1s,5r)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (0.85 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.29 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 5-(7-((1s,5r)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (0.70 g, 1.60 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.02 g, 4.80 mmol) en DCM (14.0 ml) se le añadió trietilamina (1.10 ml, 7.98 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.67 g, 3.19 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas con agitación. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.52 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **LC-MS (ESI)**: m/z = 636.48 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.10 g, 1.73 mmol) en THF (66.0 ml) y ácido acético (0.1 ml, 1.73 mmol) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.65 g, 150 % p/p). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de

celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 550.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((1r,5s)-8-(piperidin-4-ilmetil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 g, 1.11 mmol) en DCM (12.2 ml), se le añadió TFA (6.1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 10 ml) para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-7-((1r,5s)-8-(piperidin-4-ilmetil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.51 g (sal de TFA)) mediante un sólido gomoso de color amarillo pálido. **LC-MS (ESI)**: m/z = 450.31 $[M+H]^+$.

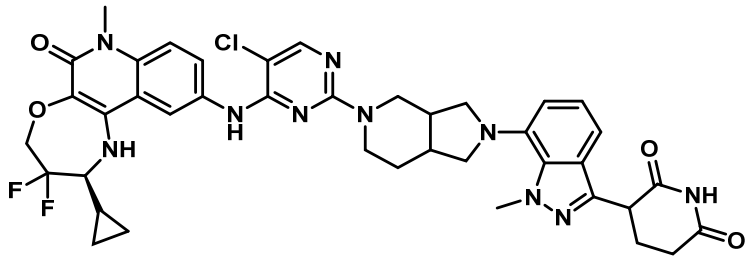
**Preparación de 3-(7-((1r,5s)-8-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((1r,5s)-8-(piperidin-4-ilmetil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.33 mmol) en DMSO (1.5 ml), se le añadieron DIPEA (1.5 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)metil)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.13 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((1r,5s)-8-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona

(0.015 g) en forma de un sólido de color blanquecino. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 17.00 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.46-4.32 (m, 5H), 4.15 (s, 3H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.37-3.28 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 12.00 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.89-1.53 (m, 4H),1.49 (d, *J* = 7.60 Hz, 2H), 1.39-1.33 (m, 3H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.75-0.63 (m, 1H), 0.50-0.51 (m, 3H), 0.35-0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 879.54 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 63: 3-(7-(5-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 418a)**



**Preparación de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g,2.0 mmol), octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Después, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.97 g, 0.1 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de eso, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto

que después se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** *m/z* = 646.97 $[M+H]^+$

**Preparación de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.54 mmol) en THF (60 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g,). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF y se concentró. El residuo en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g,) en forma de un sólido de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 468.30 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) octahidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.49 mmol) en DCM (14 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió TFA (7.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a un residuo que se lavó con n-pentano para proporcionar 3-(1-metil-7-(octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en bruto (0.50 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 368.22 $[M+H]^+$

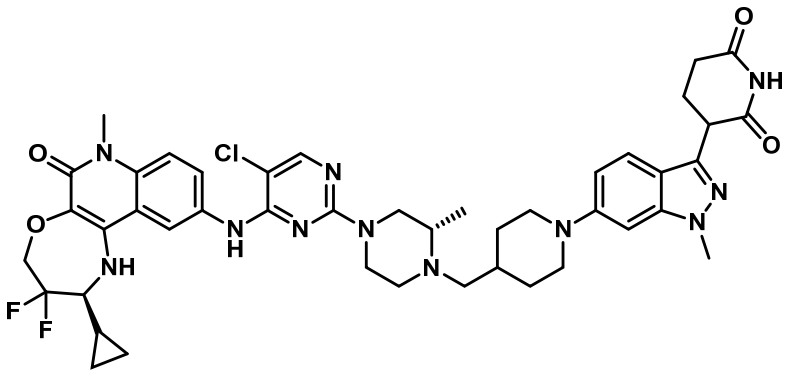
**Preparación de 3-(7-(5-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-(octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.68 mmol) y (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.25 g, 0.54 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.70 g, 5.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.132 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 799.49 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.18-6.15 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 4H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 3H), 0.72-0.60 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.40-0.25 (m, 1H).

**Ejemplo 64: 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 381b)**



**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol) en dioxano (12.0 ml) se le añadieron (S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.78 g, 5.99 mmol) y NaOtBu (0.58 g, 5.99 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. Después se añadió Brettphos PdG3 (0.09 g, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas separadas se combinaron y se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 3 % en DCM como eluyente) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.96 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.83 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.96 g, 1.35 mmol) en THF (38 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 %/C (0.96 g, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de

reacción se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 20 %: DCM (200 ml). El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0.96 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.83 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.49 mmol) en DCM (8.0 ml) se le añadió TFA (8.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo. Este residuo después se trituró con éter de petróleo (3 × 10 ml) y se secó para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.80 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS (ESI):** m/z = 439.83 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

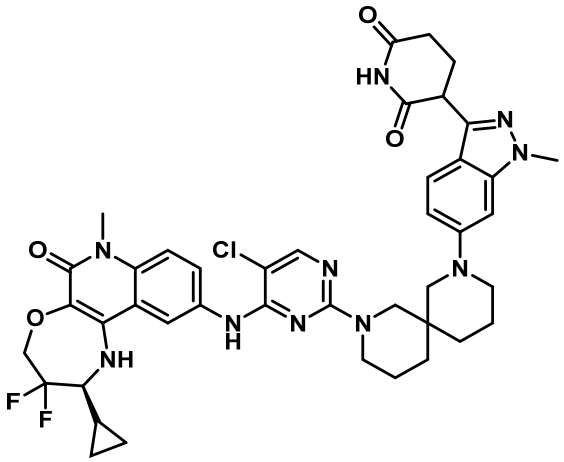
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.31 g, 0.70 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.16 g, 0.46 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadió DIPEA (6.0 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-

1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.11 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 10.80 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.81 (s a, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 12.40 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 4H), 0.95-0.93 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 868.44 $[M-H]^-$

**Ejemplo 65: 3-(6-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 401a)**



**Preparación de 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.20 g, 2.40 mmol) y 2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.91 g, 3.60 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.34 g, 7.20 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10

minutos. Después se añadieron Ruphos (0.22 g, 0.48 mmol) y Ruphos-$PdG_3$ (0.10 g, 0.12 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.78 $[M+H]^+$

**Preparación de 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 8-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.48 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g, 100 %, p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 8-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.21 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (1.80 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró para obtener 3-(1-metil-7-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo (0.53 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

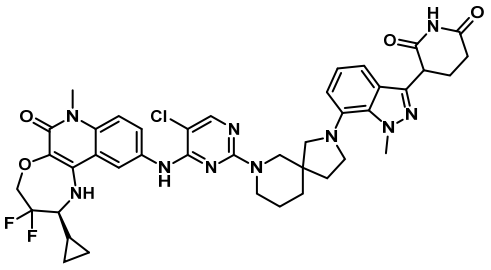
A una solución de 3-(1-metil-6-(2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.63 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.25 mmol) y DIPEA (1.1 ml, 6.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante HPLC prep., para obtener 3-(6-(8-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (73 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.51 $[M-H]^-$

**$^1$H RMN** (400 MHz), DMSO-$d_6$: δ 10.80 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 8.33-7.15 (m, 5H), 6.92-6.15 (s, 3H), 4.25-4.22 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 4H), 3.42-3.38 (a, 5H), 3.23-3.20 (a, 6H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 1H), 1.52-1.23 (m, 5H), 0.96 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 0.68-0.49 (m, 4H).

**Ejemplo 66: 3-(7-(7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 402a)**



**Preparación de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 4.16 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.6 g, 1.66 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1.2 g, 6.241 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g, 0.104 mmol). La mezcla resultante se desgasificó nuevamente durante 10 minutos y se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para obtener 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.75 $[M+H]^+$.

**Preparación de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.772 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (50 %p/p) (0.5 g, p/p) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Después de eso, la reacción después se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 426.49 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 2-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.31 g, 0.745 mmol) en DCM (3.1 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.75 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto que se trituró mediante dietil éter (5 ml × 3) para obtener 3-(1-metil-7-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.31 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 382.22 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

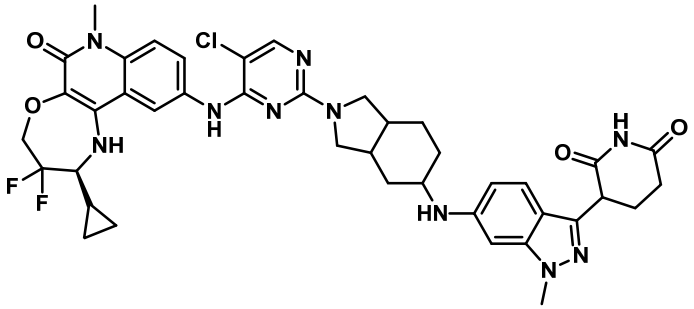
A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.393 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió DIPEA (1.07 ml, 3.932 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 min seguido de la adición de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.092 g, 0.197 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 140 °C durante 4 h. Después, la reacción se interrumpió con agua y se observó un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener un sólido en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.044 g) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 8.82 (s a, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.26-6.20 (m, 1H), 4.32-4.28 (s, 3H), 3.87-3.72 (m, 6H), 3.20 (s a, 9H), 2.67 (s a, 2H), 2.32-2.15

(m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 1H), 0.70 (s a, 1H), 0.50 (s a, 2H), 0.48 (s a, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 813.45 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 67: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 423a)**



**Preparación de 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol), 5-aminooctahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de terc-butilo (0.72 g, 3.0 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron RuPhos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.08 g, 0.10 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min adicionales, se agitó y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.71 $[M+H]^+$

**Preparación de 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.06 mmol) en tetrahidrofurano (28.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.70 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (300 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío, se lavó con n-pentano (20 ml) y se secó al vacío para obtener 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 482.31 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.25 mmol) en DCM (12.0 ml) se le añadió TFA (6.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con dietil éter (30 ml) y se secó al vacío para obtener 3-(1-metil-6-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.44 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 382.48 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

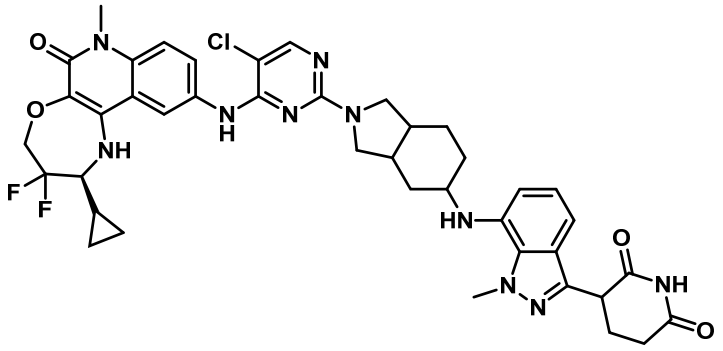
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.66 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.26 mmol) en DMSO (2.5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.0 ml, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (65 mg) en forma de un sólido de color pardo.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.65 (s a, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.12-6.07 (m, 1H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 13.20 Hz, 4H), 3.45-3.44 (m, 4H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.24-1.21 (m, 1H), 0.70-0.69 (m, 2H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 1H).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 813.48 $[M+H]^+$

**Ejemplo 68: 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 424a)**



**Preparación de 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol) y 5-amino octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.72 g, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 6.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.09 g, 0.10 mmol) y la

mezcla se desgasificó nuevamente durante 5 min y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y después el filtrado se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.6 $[M+H]^+$

**Preparación de 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 5-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 1.06 mmol) en tetrahidrofurano (28 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.7 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente con presión de hidrógeno (60 PSI) durante 8 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró. El residuo en bruto se lavó con n-pentano y se secó para obtener 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 482.3 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)octahidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 1.25 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para obtener el residuo en bruto que se trituró con dietil éter (3 veces), se decantó y se secó para obtener 3-(1-metil-7-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.44 g) en forma de un sólido de color pardo.

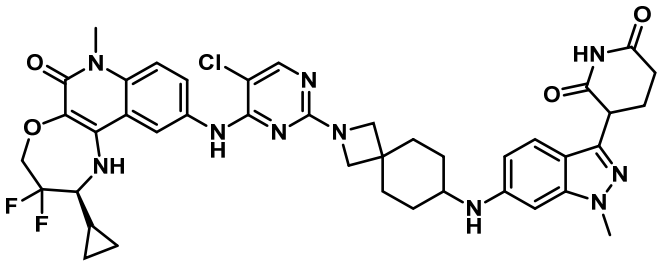
**LC-MS (ESI):** m/z = 382.19 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-((octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.22 g, 0.58 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.23 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.8 ml, 4.61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (65 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.6-6.5 (m,1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.88-4.84 (m,1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4.28-4.11 (m, 4H), 3.6-3.39 (m, 8H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 2H), 2.07-1.77 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.69 (s a, 2H). **LC-MS (ESI):** m/z = 813.4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 69: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 406a)**



**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.60 mmol), 7-amino-2-azaespiro-[3.5]-nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.58 g, 2.40 mmol) y KOtBu (0.54 g, 4.80 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Brettphos Pd G3 (0.14 g, 0.16 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.90 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 661.6 $[M+2]^+$

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.90 g, 1.36 mmol) en THF (27.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.90 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS (ESI):** m/z = 482.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((2-azaespiro [3.5] nonan-7-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

Una solución de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.70 g, 1.45 mmol) en

DCM (14.0 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (7.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con dietil éter (30 ml) y se secó al vacío para obtener 3-(6-((2-azaespiro [3.5] nonan-7-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.9 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 3H), 3.70-3.69 (m, 4H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 4H), 1.60 (t, *J* = 10.40 Hz, 2H), 1.24-1.19 (m, 3H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 382.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

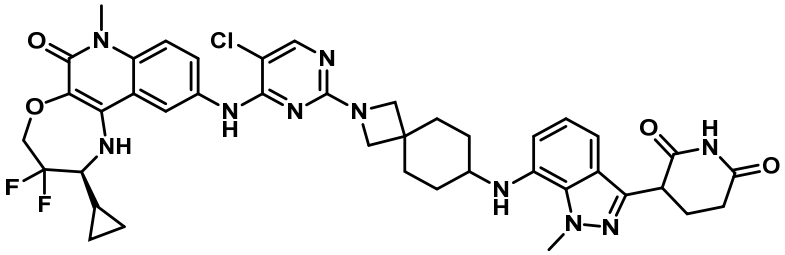
A una solución de 3-(6-((2-azaespiro [3.5] nonan-7-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.66 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.26 mmol) en DMSO (5.0 ml) se le añadió N,N-Diisopropiletilamina (0.9 ml, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.058 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s a, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.14 (s a, 1H), 5.66 (s a, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.65 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.62-3.58 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.00 Hz, 4H), 1.63-

1.58 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 3H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.55-0.52 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 813.52 $[M+H]^+$

**Ejemplo 70. 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 407a)**



**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.59 mmol), 7-amino-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.53 g ,6.39 mmol) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.79 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó con gas argón durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.08 g, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción después se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$ (malla 100-200); EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.75. $[M+H]^+$

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.00 mmol) en THF (28 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.70 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con dietil éter y se secó para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 482.61 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.24 mmol) en DCM (12 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (6 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con tolueno y se lavó con dietil éter para obtener 3-(7-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 382.48 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

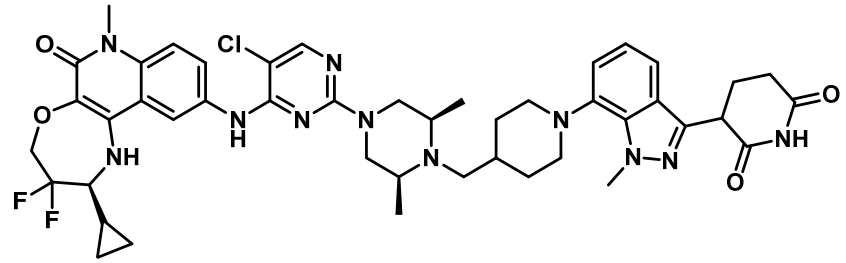
A una solución de 3-(7-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.78 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.14 g, 0.31 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 6.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción después se vertió en agua enfriada con

hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.080 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.82 (s a, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 2H), δ 1.34-1.32 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 813.52 $[M+H]^+$

**Ejemplo 71: 3-(7-(4-(((2S,6R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 398a)**



**Preparación de (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g, 27.99 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (8.30 g, 33.59 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió ácido acético (1.60 ml, 27.97 mmol). La reacción se agitó durante 3 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11.86 g, 55.99 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (70 ml) y se extrajo con

DCM (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 25-35 % en éter de petróleo) para obtener (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.30 g) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.35 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.30 g, 5.16 mmol) en THF (25 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.15 g) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se lavó con THF:DCM (1:1, 300 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.44 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6-$D_2O$-Ex): δ 3.12 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 12.40 Hz, 4H), 1.39 (s, 11H), 1.11 (q, *J* = 10.80 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.00 Hz, 7H).

**Preparación de (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.70 g, 1.39 mmol) y (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.30 g, 4.17 mmol) en dioxano (14 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.37 g, 4.20 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.06 g, 0.06 mmol) y la

reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el celite se lavó con acetato de etilo (80 ml). El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 35-45 % en éter de petróleo) para obtener (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.54 mmol) en THF (16 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.40 g). La mezcla de reacción resultante se puso en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el celite se lavó con THF:DCM (1:1) (80 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.36 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de (3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.68 mmol) en DCM (7 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (3.50 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (3 × 5 ml) para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con n-pentano y se secó para obtener 3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-

il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.31 g) en forma de un sólido gomoso de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.59 $[M+H]^+$.

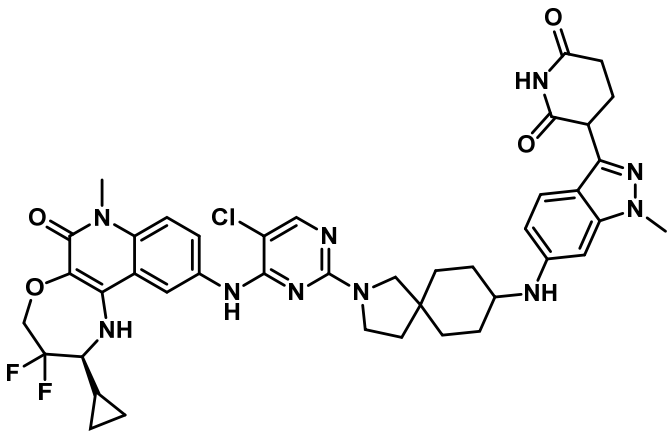
**Preparación de 3-(7-(4-(((2S,6R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.33 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadieron DIPEA (1.5 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.12 mmol). La reacción se agitó a 100 ˚C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((2S,6R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.05 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.52-4.30 (m, 3H), 4.23 (s, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s a, 3H), 2.67-2.60 (m, 6H), 2.51-2.50 (m, 4H), 2.30 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.71-0.68 (m, 1H), 0.50 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.33 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.56 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 72: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 408a)**



**Preparación de 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4,5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.60 mmol) en dioxano (16.0 ml) se le añadieron 8-amino-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 g, 2.40 mmol) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.80 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron RuPhos (0.07 g, 0.16 mmol) y RuPhos PdG3 (0.07 g, 0.08 mmol), y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de una capa de celite, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 21 % en éter de petróleo) para obtener 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4,5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.85 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. $^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.86 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 9H), 6.55 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.37-6.41 (m, 2H), 5.70 (s a, 1H), 5.42 (d, J = 10.40 Hz, 4H), 4.03 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 1H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.16-1.17 (m, 2H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4.5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 8-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4,5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.85 g, 1.26 mmol) en THF (102 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.85 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM:THF (1:1, 500 ml). El filtrado recogido se concentró y se secó para obtener 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4.5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.92 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 469.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((2-azaespiro [4.5] decan-8-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 8-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [4.5] decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.92 g, 1.86 mmol) en DCM (10.0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (7.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 3-(6-((2-azaespiro [4.5] decan-8-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.82 g) en forma de un semisólido de color verde pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.55 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

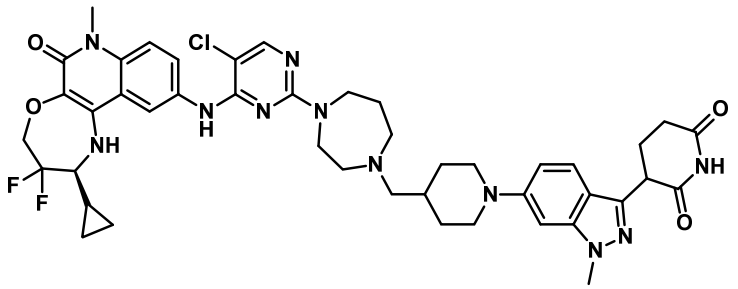
A una solución agitada de 3-(6-((2-azaespiro [4.5] decan-8-il) amino)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.76 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.18 g, 0.38 mmol) y DIPEA (3.0 ml, 15.17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante

16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.049 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29-8.20 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.38 (s a, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 5H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.72-0.71 (m, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 825.45 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 73: 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 427a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (1.5 g, 2.99 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (1.38 g, 1.99 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.92 g, 8.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de

reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el compuesto en bruto en forma de un semisólido de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol (1.5 g) en forma de un semisólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.57 $[M+H]^+$

**Preparación de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol (1.5 g, 2.8 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron trietilamina (1.56 ml,11.23 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.26 ml,3.36 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (3 × 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentró al vacío para obtener metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo (1.50 g) en forma de un semisólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 613.62 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo (1.50 g, 2.45 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.39 g,7.35 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (4.2 ml,24.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de que se completara, se añadió agua fría a la mezcla de reacción, que se agitó durante 5 min. El sólido resultante se filtró al vacío y se purificó mediante columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, MeOH al 10 % en DCM) para

obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.83 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g, 1.11 mmol) en THF (16 ml) y ácido acético (0.4 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, humedad del 50 % (1.25 g, 8.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM. El filtrado recogido se concentró al vacío para proporcionar 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0.49 g) en forma de un sólido gomoso de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.49 g,0.91 mmol) en DCM (9.8 ml) se le añadió TFA (4.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(6-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de una sal de TFAque se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.35 $[M+H]^+$.

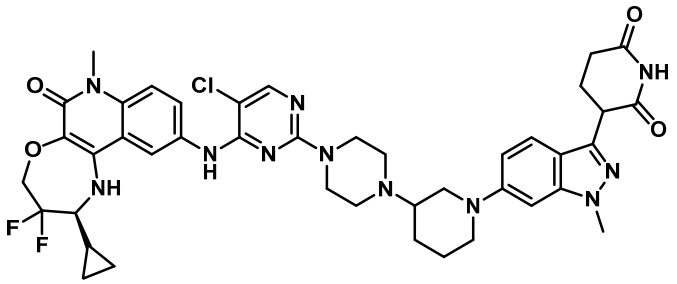
**Preparación de 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(6-(4-((1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g,0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.085 g, 0.18 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.81 ml, 4.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, y el sólido se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo pálido (0.017 g).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.77 (d, *J* = 10.80 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.32 (m, 10H), 2.67-2.51 (m, 6H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.73-1.68 (s, 7H), 1.31-1.30 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 11.20 Hz, 2H), 0.35-0.34 (m,1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.48 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 74: 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 428a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol), 4-(piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 1.50 mmol) y carbonato de cesio (0.98 g, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron RuPhos (0.05 g, 0.01 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.04 g, 0.05 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.58 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 689.74 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g, 0.70 mmol) y AcOH (0.48 ml) en THF (24 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0.48 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (Parr-20 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 511.62 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.49 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se

trituró con dietil éter (3 veces) y se secó al vacío para obtener 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.4 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 411.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

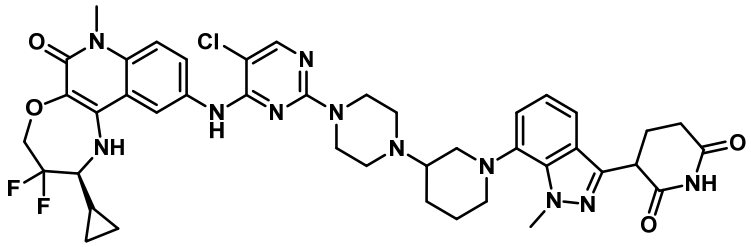
A una solución de 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g, 0.98 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.18 g, 0.39 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió N,N-Diisopropiletilamina (1.4 ml, 7.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (47 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 3.56-3.51 (m, 6H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 8H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 3H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 842.48 $[M+H]^+$

**Ejemplo 75: 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-**

**il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 429a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol), 4-(piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.46 g, 1.50 mmol) y carbonato de cesio (0.98 g, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10.0 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.10 g, 0.10 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 689.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.65 mmol) y AcOH (0.45 ml) en THF (27.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.45 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (Parr-70 psi) durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (300 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano (30 ml) y se secó al vacío para obtener 4-

(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.30 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 511.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.30 g, 0.59 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con dietil éter (30 ml) y se secó a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 411.28 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

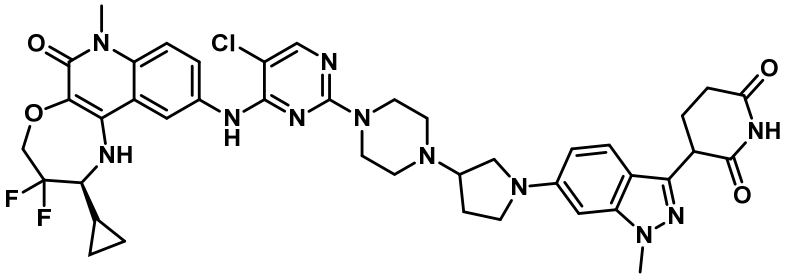
A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g, 1.01 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.18 g, 0.39 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.40 ml, 7.80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (63 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.20 (s a, 1H), 4.32-4.31 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.55 (s, 8H),

3.19-3.17 (m, 3H), 2.57-2.54 (m, 8H), 2.33-2.33 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.32-1.31 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.47-0.46 (m, 1H).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 842.44 $[M+H]^+$

**Ejemplo 76: 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 430a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol), 4-(pirrolidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 1.50 mmol) y carbonato de cesio (0.98 g, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron RuPhos (0.05 g, 0.10 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.04 g, 0.05 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (300 ml). El filtrado recogido después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.58 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 675.48 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.45 mmol) y AcOH (0.3 ml) en THF (30 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.3 0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (70 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (300 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano (30 ml) y se secó al vacío para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.21 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 497.60 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.21 g, 0.42 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con dietil éter (30 ml) y se secó al vacío para obtener 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 397.47 $[M+H]^+$.

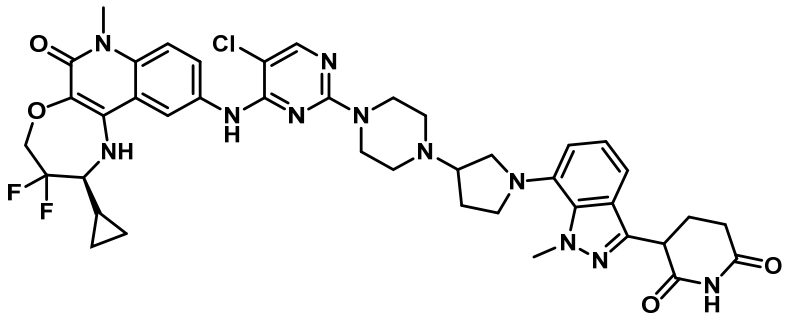
**Preparación de 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.63 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.25 mmol) en DMSO (5.0 ml) se le

añadió N,N-Diisopropiletilamina (0.8 ml, 5.05 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (30 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. $^1$H RMN data: (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 4H), 2.18-2.16 (m, 3H), 1.36-1.33 (m, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 1H).

**LCMS (ESI):** m/z = 828.42 $[M+H]^+$

**Ejemplo 77: 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 431a)**



**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol), 4-(pirrolidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.43 g, 1.70 mmol) y carbonato de cesio (0.98 g, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.10 g, 0.10 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C

durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 675.48 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.67 mmol) y AcOH (0.45 ml) en THF (45 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.45 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (70 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.30 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 497.64 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) pirrolidin-3-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.50 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (30 ml), se filtró y se secó a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-

diona (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI): m/z = 397.27 $[M+H]^+$.

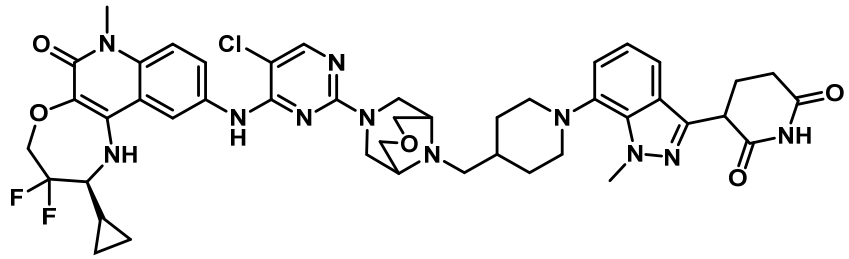
**Preparación de 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(3-(piperazin-1-il) pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.76 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.14 g, 0.30 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.0 ml, 6.06 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(3-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (96 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.32-4.31 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.60 (s a, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 3H), 3.06-3.04 (m, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.43-2.42 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**LCMS (ESI):** m/z = 828.49 $[M+H]^+$

**Ejemplo 78: 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 434a)**



**Preparación de 9-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 4.38 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0.97 g, 3.94 mmol) en DCM (20.0 ml, 20 V) se le añadió ácido acético (0.25 ml, 4.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Posteriormente, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.85 g, 8.76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución de $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 9-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (1.35 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 460.60 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 9-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1.30 g, 2.82 mmol) en THF (78.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.65 g, 50 % W/W). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 200 ml de THF : DCM (1:1). El filtrado se concentró y se secó para obtener 9-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-

diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato en forma de un semisólido de color negro (0.97 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 326.24 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.00 mmol) y 9-(piperidin-4-ilmetil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0.97 g, 3.00 mmol) en 1,4-dioxano (706.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, se trató con Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.10 g, 0.10 mmol) y se purgó nuevamente durante 2 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 100 ml de MeOH al 10 % en DCM. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 35 % en éter de petróleo) para obtener el producto 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0.48 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **LCMS (ESI):** m/z = 745.87 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g, 0.64 mmol) en THF (24 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.50 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con THF (40 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó

con THF:DCM (1:1, 100 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 567.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 0.88 mmol) en DCM (10.0 ml) se le añadió TFA (2.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (2 × 10 ml) y se trituró con dietil éter (2 x 15 ml) para obtener 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color amarillo pálido (0.35 g).

**LCMS (ESI):** m/z = 467.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

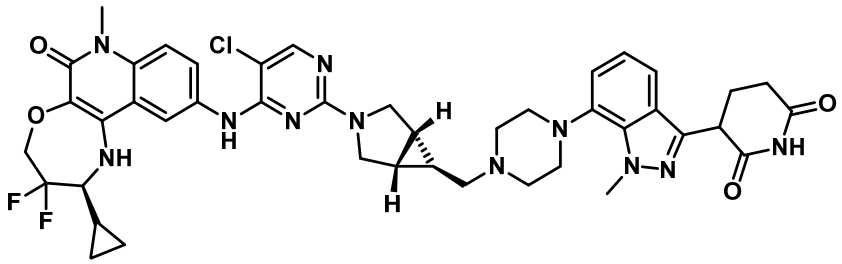
A una solución de 3-(7-(4-((3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.16 g, 0.34 mmol) en DMSO (1.6 ml,10 V) se le añadieron DIPEA (1.6 ml, 10 V) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)metil)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción después se concentró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)metil)piperidin-1-il)-1-

metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.039 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 17.60 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 7H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 5H), 2.69-2.62 (m, 8H), 2.33-2.14 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 1.63-1.33 (m, 4H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.51-0.49 (m, 2H), 0.38-0.35 (m, 1H).

**LCMS (ESI):** m/z = 898.59 $[M+H]^+$

**Ejemplo 79: 3-(7-(4-(((1R,5S,6R)-3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 435a)**



**Preparación de (1R,5S,6s)-6-((4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (1R,5S,6r)-6-formil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.46 mmol) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.08 g, 9.44 mmol) en DCE (40 ml) se le añadió ácido acético (0.54 ml, 9.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (4.01 g, 18.92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (70 ml) y se extrajo con DCM (2 × 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (1R,5S,6s)-6-((4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un compuesto

pegajoso de color amarillo pálido (3.5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 416.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de (1R,5S,6s)-6-(piperazin-1-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1R,5S,6s)-6-((4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.50 g, 6.76 mmol) en THF (105.0 ml, 30 V) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.75 g, 50 % p/p ). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 200 ml de THF : DCM (1:1). El filtrado se concentró y se secó para obtener (1R,5S,6s)-6-(piperazin-1-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un compuesto gomoso de color amarillo pálido (2.10 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.40-3.34 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 4.80 Hz, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.20 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.37-1.34 (m, 12H), 0.54-0.46 (m, 1H).

**Preparación de (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.70 g, 1.39 mmol) y (1R,5S,6s)-6-(piperazin-1-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.18 g, 4.19 mmol) en 1,4-dioxano (14.0 ml, 20 V) se le añadió carbonato de cesio (1.36 g, 4.19 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, se trató con Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.068 g, 0.07 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 % : DCM (250 ml). El filtrado se concentró, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400;

EtOAc al 30-35 % en éter de petróleo) para obtener (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo.

**LCMS (ESI):** m/z = 701.79 $[M+H]^+$

**Preparación de (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g, 0.72 mmol) en THF (20.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.51 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 150 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo pálido (0.41 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 523.67 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.41 g, 0.78 mmol) en DCM (4.0 ml) se le añadió TFA (2.1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (3 × 10 ml) y se secó para obtener 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.51 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 423.28 $[M+H]^+$.

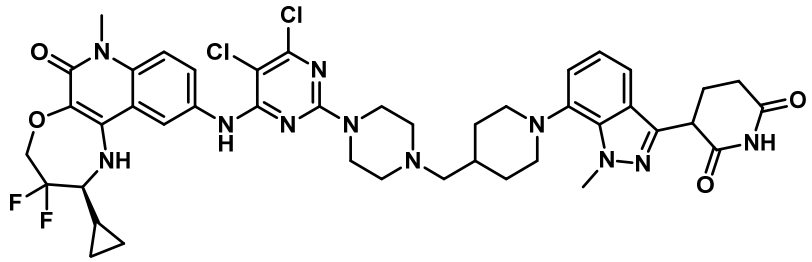
**Preparación de 3-(7-(4-(((1R,5S,6R)-3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.59 mmol) en DMSO (2.5 ml, 10 V) y DIPEA (2.0 ml, 8 V) se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.11 g, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ˚C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((1R,5S,6R)-3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.09 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.15 (s a, 1H), 4.45-4.31 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.17-2.85 (m, 8H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.33 (s a, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 0.77-0.63 (m, 2H), 0.53 (s a, 2H), 0.38 (s a, 1H).

**LCMS** (ESI): m/z = 854.57 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 80: 3-(7-(4-((4-(4,5-dicloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 436a)**



**Preparación de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución agitada de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.20 g, 0.62 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron percloropirimidina (0.08 g, 0.37 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino (0.15 g).

**LCMS (ESI):** m/z = 502.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(4,5-dicloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

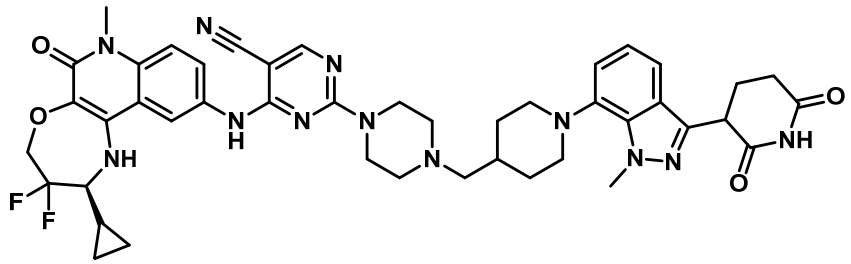
A una solución agitada de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.15 g, 0.29 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.07 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para obtener 3-(7-(4-((4-(4,5-dicloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-

il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.005 g).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.41-4.43 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.57 (s, 7H), 3.27 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 6H), 2.33-2.31 (m, 6H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.31-1.21 (m, 4H), 0.52 (s, 2H), 0.34 (s, 1H).

**LCMS (ESI):** m/z = 890.53 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 81: 4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 437a)**



**Preparación de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución agitada de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.60 g, 1.7 mmol, preparada usando métodos publicados, por ejemplo, en la Solicitud internacional N.º WO2019197842) en etanol (28 ml) a 0 °C se le añadieron polvo de Zn (1.30 g, 19.95 mmol) y ácido acético (1.14 g, 19.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400 y el 25 %-27 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona en forma de un semisólido de color amarillo pálido (0.470 g). **LC-MS (ESI):** m/z = 322.36 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo**

A una solución agitada de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.20 g, 0.62 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (0.06 g, 0.37 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener (S)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino. (0.12 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 459.44 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo**

A una solución agitada de (S)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (0.12 g, 0.261 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.06 g, 0.157 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.10 ml, 0.786 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (0.063 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.42 (s a, 1H), 8.54 (s a, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.26 (s a, 1H), 4.75 (s a, 1H) 4.49-4.34 (m, 4H), 4.24 (s, 3H), 3.61-3.33

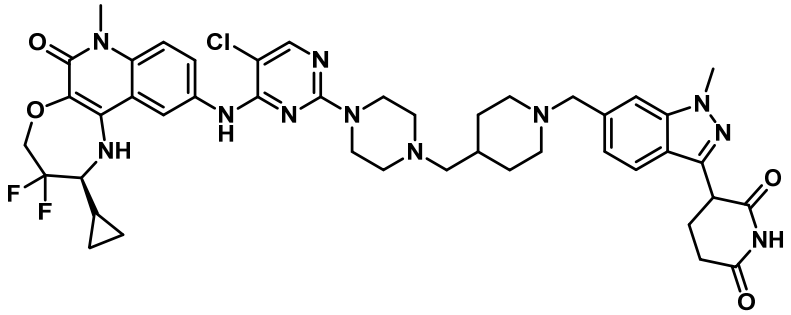
(m, 3H), 3.03-2.70 (m, 9H), 2.82-2.58 (m, 6H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 1H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.53 (s, 2H), 0.33 (s a, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 847.61 $[M+H]^+$

**Ejemplo 82:**

**3-(6-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 439a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carbaldehído**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.50 g, 3.0 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadieron 4-metilmorfolina (0.26 ml, 2.40 mmol), n-BuLi (2.5M) (1.38 ml, 3.45 mmol) gota a gota, y DMF (0.46 ml, 6.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5-10 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 100 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con *terc*-butil metil éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; malla 100-200, EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carbaldehído (0.9 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 450.24 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carbaldehído (0.9 g, 2.0 mmol) y 4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.56 g 2.0 mmol) en THF (18.0 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (0.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0.25 g, 4.0 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.75 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.41 mmol) en THF (15.0 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido acético (0.01 ml), DMF (0.01 ml) y $Pd(OH)_2$ (0.58 g, 4.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (35 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 100 %) para obtener 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.65 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-((4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.1 g, 0.18 mmol) en DCM (5.0 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano (10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-((4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.06 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.73 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

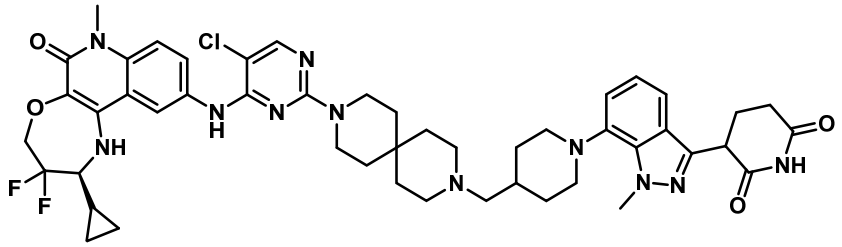
A una solución de 3-(1-metil-6-((4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.06 g, 0.13 mmol) en DMSO (0.6 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.03 g, 0.07 mmol) y DIPEA (0.07 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.024 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.52 $[M+H]^+$

**$^1$HNMR**: 400 MHz, DMSO-d6: δ 10.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.00 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.32-4.34 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (s, 7H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 5H),

2.28-2.11(m, 4H), 2.10-1.91(m, 2H), 1.69-1.61(m, 2H), 1.53-1.47(m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.19-1.11(m, 2H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 1H)

**Ejemplo 83: 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro [1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 440a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadieron 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (0.69 g, 6.00 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, seguido de la adición de Pd PEPPSI iHept Cl (0.19 g, 0.20 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 55 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.80 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.62 $[M+1]^+$

**Preparación de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo**

Una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.80 g, 1.49 mmol) en DCM (24 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron TEA (0.61 ml, 4.49 mmol) y MsCl (0.30 ml, 4.49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se lavaron con n-pentano para obtener metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo (0.8 g) en forma de un semisólido de color naranja.

**LC-MS (ESI):** m/z = 613.58 $[M+H]^+$.

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo (0.8 g, 1.30 mmol) y 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.32 g, 5.22 mmol) en DMSO (16 ml) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (2.27 ml, 13.00 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con MeOH al 5 % + DCM (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc al 52 % en éter de petróleo) para obtener 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 771.55 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.64 mmol) en THF (15 ml) se desgasificó con nitrógeno. A la solución después se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.5 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para obtener 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 593.82 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.67 mmol)) en DCM (4.0 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió TFA (4.0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró a presión reducida y se lavó con dietil éter para obtener 3-(7-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 493.69 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro [1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

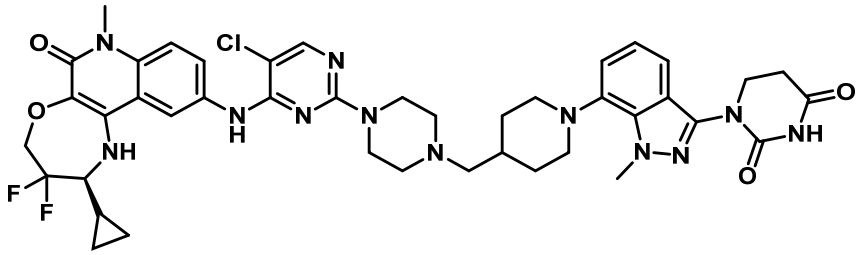
A una solución de 3-(7-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.10 g, 0.20 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.04 g, 0.10 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.27 ml, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro [1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.026 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 924.70 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (q, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35 (q, *J* = 2.40 Hz, 1H), 0.00 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.36-4.38 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.65 (s, 7H), 3.35 (s, 3H), 2.67 (m, 3H), 2.50 (d, *J* = 1.60 Hz, 4H), 2.33-2.32 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.45 (s, 4H), 1.36 (s, 7H), 1.24 (s, 1H), 0.73-0.72 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.35 (s, 1H).

**Ejemplo 84: (S)-1-(7-(4-((4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 170a)**



**Preparación de 7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina**

Una solución de 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (25.00 g, 124.99 mmol) en etanol (400 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de metil hidrazina (85 % en solución acuosa) (11.52 g, 249.99 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 18 h y se concentró al vacío para obtener un residuo, que después se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (18.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 226.09 $[M+H]^+$

**Preparación de ácido 3-((7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) amino) propanoico**

A una solución agitada de 7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (17.00 g, 75.20 mmol) en HCl (170 ml, 2N), se le añadieron ácido acrílico (8.90 ml, 99.52 mmol) y TBAB (4.84 g, 15.04 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en acetato de etilo (5 x 100 ml). Las capas orgánicas separadas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-((7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) amino) propanoico (15.6 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 298.03 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

A una solución agitada de ácido 3-((7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) amino) propanoico (15.00 g, 50.31 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió cianato de sodio (13.08 g, 201.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 h, seguido de la adición de HCl 4 N (180 ml). Después, la mezcla resultante se agitó durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (500 ml). El sólido precipitado se filtró, se secó al vacío y se lavó con n-pentano para obtener 1-(7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3.91 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 324.33 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 1-(7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3.10 g, 9.59 mmol), 4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9.52 g, 33.58 mmol) y $Cs_2CO_3$ (15.63 g, 47.96 mmol) en dioxano (31 ml) y DMF (15.50 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se

añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.47 g, 0.48 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 2 h con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200; EtOAc al 80-90 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.22 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 526.67 $(M+H)^+$.

**Preparación de 1-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

A una solución de 4-((1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g, 2.28 mmol) en DCM (12.0 ml) se le añadió TFA (6.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano para obtener 1-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0.95 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 426.49 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-1-(7-(4-((4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

A una solución agitada de 1-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0.32 g, 0.752 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.11 g, 0.225 mmol) en DMSO (3.2 ml) se le añadió DIPEA (3.2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener (S)-1-(7-(4-((4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-

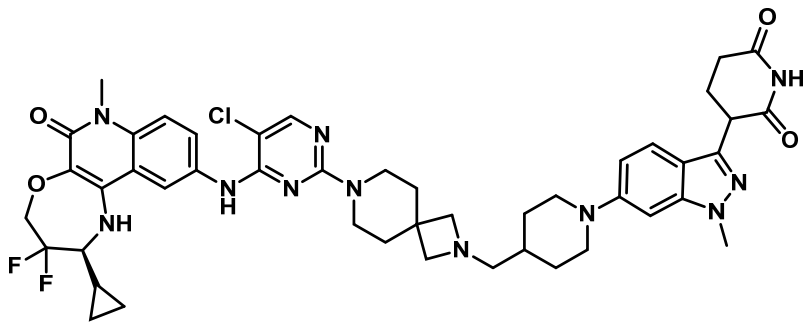
il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0.10 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 857.57 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.57 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 3H), 2.75-2.74 (m, 2H), 2.67-2.67 (m, 2H), 2.37-2.35 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H), 0.72-0.70 (m, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 85: 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 445a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metanol**

A una solución agitada de piperidin-4-ilmetanol (0.6 g, 5.21 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.04 g, 2.08 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (5.0 g, 15.6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHept-Cl (0.25 g, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida

($SiO_2$, malla 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metanol (0.8 g).

**LCMS (ESI):** m/z = 535.66 $[M+H]^+$

**Preparación de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metanol (0.8 g, 1.49 mmol) y trietilamina (0.64 ml, 4.49 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0.13 ml, 1.79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano (30 ml) y se secó al vacío para obtener metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo (0.7 g), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 613.66 $[M+H]^+$

**Preparación de 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metilo (0.7 g, 1.14 mmol) y 2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo **(**0.31 g, 1.37 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadieron carbonato de sodio (0.24 g, 2.28 mmol) y yoduro de potasio (0.03 g, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 60-120, metanol al 2 % en DCM) para obtener 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 743.79 $[M+H]^+$

**Preparación de 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 0.8 mmol) en una mezcla de THF (18 ml) y AcOH (0.06 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.30 g, 50 % p/p) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (35 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se recogió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante trituración con dietil éter (50 ml) para obtener 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 565.42 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.7 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se le añadió *ácido trifluoroacético* (2.0 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante trituración con dietil éter (10 ml) para obtener 3-(6-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.35 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 465.68 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

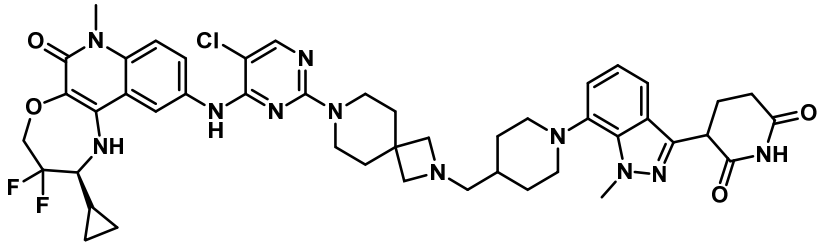
A una solución de 3-(6-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.39 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.15 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió DIPEA (0.34 ml, 1.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.045 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 896.53 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.60, 9.20 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.20, 8.60 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 12H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 6H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 4H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.32 (a, 1H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 86: 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 446a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metanol**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi) piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.5 g, 4.99 mmol), piperidin-4-ilmetanol (1.72 g, 14.98 mmol) y carbonato de cesio (5.69 g, 17.48 mmol) en 1,4-dioxano (50.0 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.24 g, 0.24 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 90 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metanol (0.51 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.60 $[M+H]^+$.

**Preparación de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metanol (0.20 g, 0.37 mmol) y trietilamina (0.09 g, 0.93 mmol) en DCM (2.0 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0.05 g, 0.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas separadas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se trituró con *n*-pentano (5 ml), y se secaron al vacío para obtener metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo (0.20 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. **LC-MS (ESI):** m/z = 613.66 $[M+H]^+$

**Preparación de 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de metanosulfonato de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metilo (0.21 g, 0.34 mmol), 2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.11 g, 0.51 mmol) y carbonato de sodio (0.14 g, 1.36 mmol) en MeCN (4.2 ml) se le añadió yoduro de potasio (0.05 g, 0.03 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200; metanol al 5 % en diclorometano como eluyente) para obtener 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.20 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 743.83 $[M+H]^+$

**Preparación de 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 2-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.200 g, 0.27 mmol) y AcOH (0.2 ml) en THF (6.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.200 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con exceso de THF: DCM (1:1, 150 ml). El filtrado recogido se concentró y se secó al vacío para obtener 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.13 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 565.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 2-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0.13 g, 0.23 mmol) en DCM (2.6 ml) se le añadió TFA (1.3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 × 10 ml) para obtener 3-(7-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.13 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 465.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

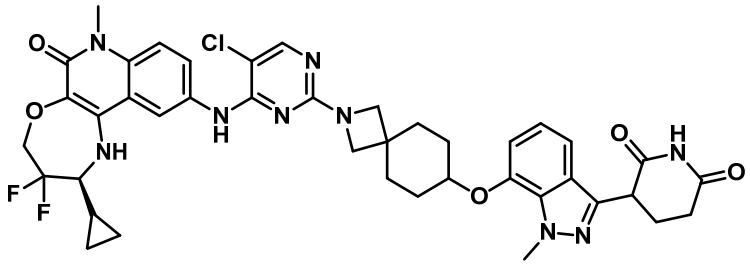
A una solución agitada de 3-(7-(4-((2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) metil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.13 g, 0.28 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.14 mmol) en DMSO (2.6 ml) se le añadió DIPEA (1.3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((7-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.015 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 896.57 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.21 (s a, 1H), 4.42-4.41 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 7H), 3.21-3.20 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 3H), 2.42-2.41 (m, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 11.60 Hz, 3H), 1.62

(s a, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 87: 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 447a)**



**Preparación de 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-((2-azaespiro [3.5] nonan-7-il) oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.47 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.11 g, 0.23 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.70 ml, 3.76 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (35 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

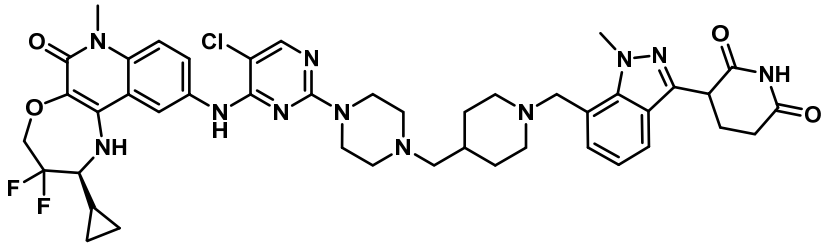
**LC-MS (ESI):** m/z = 814.47 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN data** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.60 (s a, 1H), 4.41-4.42 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.57 (s, 3H),

2.61-2.63 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 1H), 1.89-1.91 (m, 4H), 1.65-1.69 (m, 4H), 1.31-1.33 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H), 0.51-0.52 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 1H).

**Ejemplo 88: 3-(7-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 448a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-carbaldehído**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.0 mmol) en THF (10.0 ml) a -78 °C se le añadieron 4-metilmorfolina (0.17 ml, 1.60 mmol) y $^{n}$BuLi (2.5M en hexano) (0.92 ml, 2.30 mmol) gota a gota a -78 °C durante un período de 10 min, seguido de DMF (0.31 ml, 4.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml, 1 M), se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-carbaldehído (0.4 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 450.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-carbaldehído (0.25 g, 0.55 mmol), 4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.15 g 0.55 mmol) en THF (5.0 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (0.25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.07 g, 1.11 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30.0 ml) y se extrajo con DCM (100.0 ml). Las capas orgánicas separadas se combinaron, se lavaron con salmuera (30.0 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.17 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.75 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 4-((1-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.2 g, 0.27 mmol) en THF (10.0 ml) se purgó con $N_2$. A la mezcla se le añadió una cantidad catalítica de ácido acético (0.01 ml) y DMF (0.01 ml). Posteriormente, se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (0.25 g, 1.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a presión de $H_2$ (35 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró usando polvo de celite (1.5 g) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 100 %) para obtener 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.08 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-((1-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) metil) piperidin-4-il) metil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.1 g, 0.18 mmol) en DCM (5.0 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con n-pentano (10.0 ml) y se secó para obtener 3-(1-metil-7-((4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.07 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

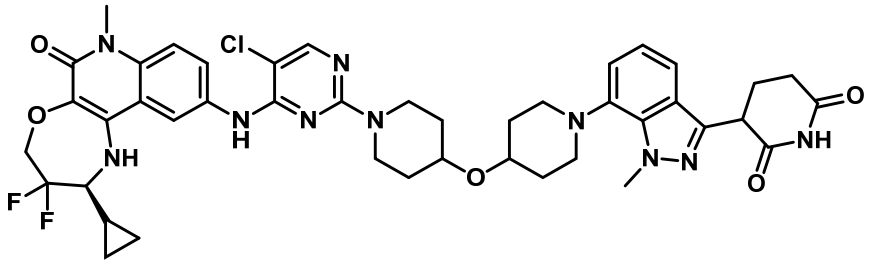
A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il) metil)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.07 g, 0.15 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.03 g 0.06 mmol) en DMSO (0.7 ml) se le añadió DIPEA (0.14 ml, 0.79 mmol) en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.015 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.06 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.00 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.20 (s a, 1H), 4.40-4.33 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 3.73-3.72 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 7H), 3.26-3.22

(m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 5H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.75 (s a, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.80-0.65 (m, 1H), 0.6-0.45 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H)

**Ejemplo 89: 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 194a)**



**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 4.00 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.71 g, 2.81 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (3.90 g, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con $N_2$ durante 5 min. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.195 g, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido pegajoso incoloro (0.35 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 704.47 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (3.5 ml) se le añadieron ácido acético (0.009 ml, 0.15 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono Pd (0.35 g, p/p). La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se trituraron mediante n-pentano para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido pegajoso de color pardo. (0.21 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 526.38 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.66 mmol) en DCM (3.5 ml) se le añadió TFA (1.75 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante trituración con dietil éter seguido de n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido pegajoso de color pardo (0.16 g, cuantitativo).

**LC-MS (ESI):** m/z = 426.30 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

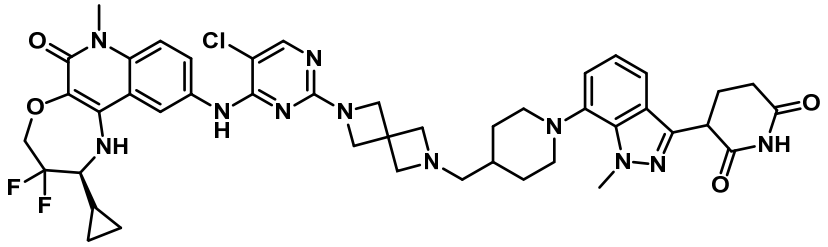
A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.287 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadió DIPEA (0.25 ml, 1.435 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-

1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.053 g, 0.1148 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo claro (0.022 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 857.46 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s a, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.45-7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.49-4.31 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.72 (s a, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.26-3.19 (a, 6H), 2.70 (s a, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H),1.43-1.32 (m, 4H), 0.69 (m, 1H), 0.53-0.50 (t, 2H), 0.36-0.35 (d, 1H).

**Ejemplo 90: 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 450a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 3.99 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadieron 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (1.84 g, 15.9 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min y se trató con Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g, 0.20 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante

16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 55 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.80 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.57 $[M+1]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.8 g, 1.49 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se purgó con $N_2$ durante 5 min. Se añadió paladio sobre carbono activado (10 %) (0.80 g, 100 % p/p) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de $H_2$ (30 psi). Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 357.39 $[M+H]^+$

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g, 1.40 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.18 g, 2.80 mmol) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2x100 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener

1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.30 g) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 355.38 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.30 g, 0.84 mmol) y 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 1.69 mmol) en DCM (10 ml) se purgó con $N_2$ durante 1 h. Después de 1 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.10 g, 1.69 mmol) 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante trituración con dietil éter para obtener 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 537.37 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.55 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1.5 ml, 5v) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM y se purificó mediante trituración con dietil éter (2 × 20 ml) para obtener 3-(7-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 437.55 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

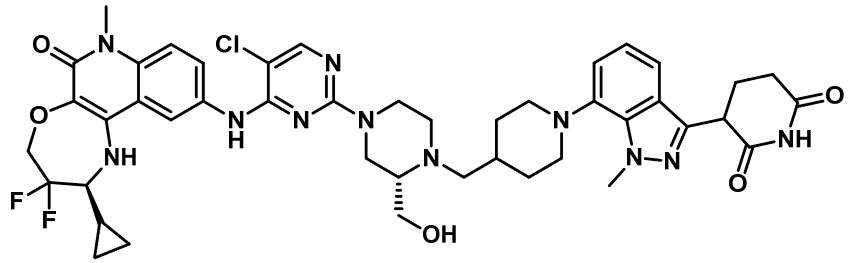
**il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-((2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.150 g, 0.34 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.17 ml, 1.02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.018 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 868.60 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s a, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.12 (s a, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 2.67-2.50 (m, 9H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 5H), 1.23 (s, 2H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.57-0.53 (m, 2H), 0.38-0.36 (1H).

**Ejemplo 91: 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 451a)**



**Preparación de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.25 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.74 g, 11.10 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió ácido acético (0.55 g, 9.25 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (3.92 g, 18.50) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g) en forma de un líquido incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 448.54 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 8.94 mmol) en THF (120 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (4.0 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó al vacío para obtener (S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.00 mmol) y (S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.62 g, 2.00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.97 g, 3.00 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Pd PEPPSI iHeptCl (0.04 g, 0.05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo (0.4 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 733.84 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.54 mmol) en THF (16 ml) y AcOH (0.40 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.40 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF en DCM (20 %). El filtrado se recogió y se concentró para obtener (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo (0.30 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.71 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

A una solución de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g,

0.54 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (1.5 ml, 5 v). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(7-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de una sal de TFAque se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.52 $[M+H]^+$.

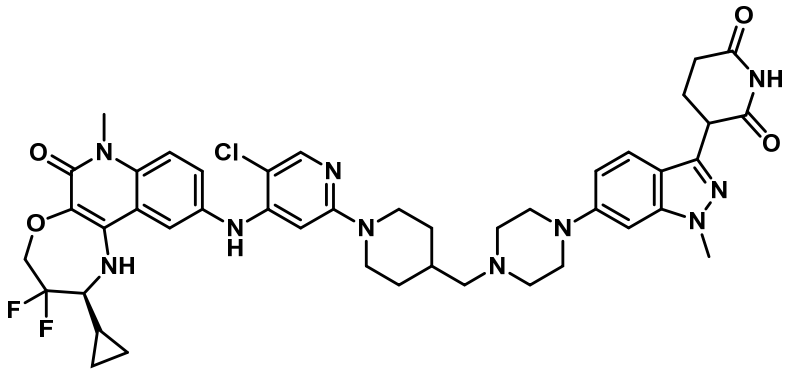
**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA) (0.20 g, 0.36 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.14 mmol)) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (0.5 ml, 2.90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. El sólido resultante se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.030 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.54 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 32.00, Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.46-4.31 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.10 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 5H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.36-1.30 (m, 3H), 0.70 (m, 1H), 0.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 0.35 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H).

**Ejemplo 92: 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 452a)**



**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il) piridin-4-il) amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-10-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.40 g, 0.88 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadieron piperidin-4-ilmetanol (0.15 g, 1.33 mmol) y DIPEA (1.24 ml, 7.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 70 % en éter de petróleo) para obtener (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il) piridin-4-il) amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.35 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 546.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il) piridin-4-il) amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.35 g, 0.64 mmol) en DCM (21.0 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.08 g, 2.56 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (0.40 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 544.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis (benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.60 g, 1.20 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.56 g, 3.00 mmol) en 1,4-dioxano (18.0 ml, 30 V) se le añadió carbonato de cesio (1.17 g, 3.60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Posteriormente, se añadió Ruphos (0.06 g, 0.12 mmol) seguido de Ruphos Pd-G3 (0.05 g, 0.06 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 %:DCM (150 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 10-50 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis (benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 606.65$[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(3-(2,6-bis (benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g, 0.84 mmol) en THF (30.0 ml, 60 V) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.51 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (85 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (40 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF: DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS (ESI):** m/z = 428.51 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.82 mmol) en DCM (7.0 ml, 20 V) se le añadió TFA (3.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (2 x 10 ml) y se trituró con dietil éter (2 x10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color pardo (0.31 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 328.17 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

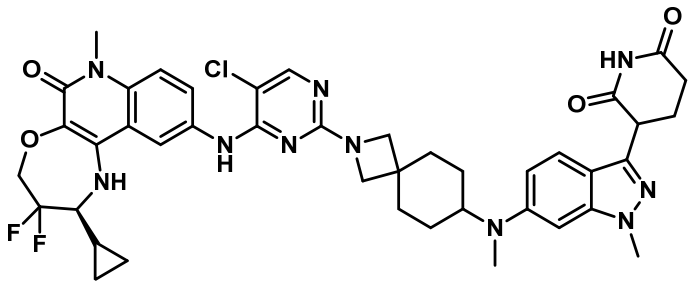
A una solución de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (0.20 g, 0.37 mmol) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.09 g, 0.29 mmol) en DCM (12.0 ml) se le añadió trietilamina (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h y después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.20 g, 0.91 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (23 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 855.52 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.20 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 13.20 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (s a, 5H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.18-2.17 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 1H), 0.51-0.48 (m, 2H), 0.31-0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 93: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 454a)**



**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 0.99 mmol), 7-amino-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g, 1.19 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0.33 g, 2.99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. después se añadió BrettPhos Pd-G3 (0.09 g, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C

durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 25 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.65 mmol) en DMF (4.5 ml) se le añadió NaH (0.15 g,6.53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos cuando se añadió yodometano (0.17 ml, 2.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, EtOAc al 1-5 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.33 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 0.46 mmol) en THF (6.6 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.33 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con una cantidad en exceso de THF

en DCM (20 %). El filtrado se recogió y se concentró para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.24 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.24 g, 0.53 mmol) en DCM (5.34 ml) se le añadió TFA (0.33 ml, 4.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.26 $[M+H]^+$.

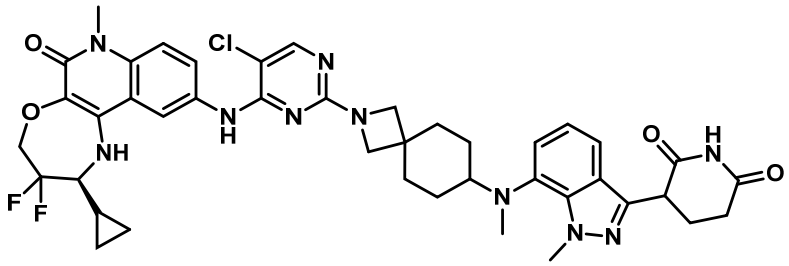
**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.50 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.094 g, 0.2 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.68 ml, 4.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.0243 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.54 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN:** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 5H), 3.32 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 7H), 0.74-0.72 (m, 1H), 0.54-0.51 (m, 2H), 0.37 (s, 1H).

**Ejemplo 94: 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 455a)**



**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.50 g, 1.0 mmol), 7-amino-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.28 g, 1.7 mmol) y carbonato de cesio (0.97 g, 2.99 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.09 g, 0.10 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 660.75 $[M+H]^+$

**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.53 mmol) en DMF (3.5 ml) se le añadió NaH (0.12 g, 5.3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió yodometano (0.13 ml, 2.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, EtOAc al 1-5 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.4 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.59 mmol) en THF (8.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.4 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF en DCM (20 %). El filtrado se recogió y se concentró para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo claro (0.30 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 496.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)(metil)amino)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.60 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (0.36 ml, 4.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.26 $[M+H]^+$

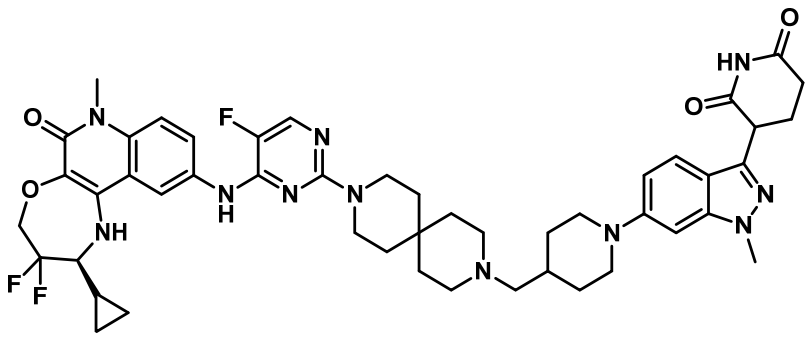
**Preparación de 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(metil(2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.37 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.053 g, 0.11 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (0.54 ml, 3.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.0821 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.47 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46-4.41 (m, 3H), 4.28 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.32 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.71-1.72 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 4H), δ 1.32-0.00 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 95. 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 458a)**



**Preparación de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución agitada de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.0 g, 2.84 mmol) en etanol (40 ml) se le añadieron AcOH (0.85 ml, 14.24 mmol) y polvo de Zn (0.93 g, 14.24 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano para obtener (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.80 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 322.43 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.80 g, 2.49 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1.0 g,6.22 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2.57 g, 19.92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas separadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 452.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

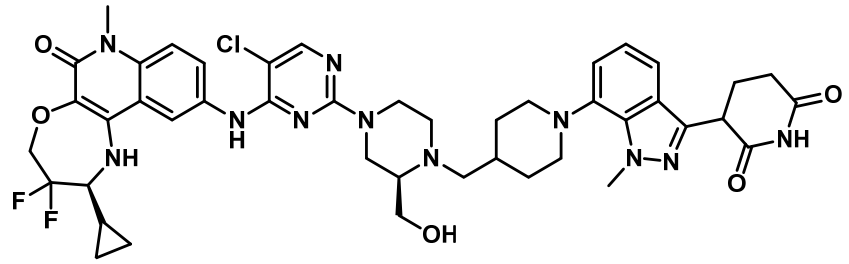
A una solución de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.25 g, 0.44 mmol) y 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.54 g, 0.88 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.57 g, 3.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.131 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 908.63 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 7.9-7.98 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.01 (s a, 1H), 4.41-4.23(m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 4H), 2.32-

2.28 (m, 4H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.50-1.21 (m, 12H), 0.72 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.37 (m, 1H).

**Ejemplo 96: 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 451b)**



**Preparación de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.00 g, 18.49 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4.57 g, 18.49 mmol) y ácido acético (1.06 ml, 18.49 mmol) en DCM (160 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5.88 g, 27.741 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 40 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.90 g) en forma de un semisólido incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 448.54 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.78 g, 1.06 mmol) y ácido acético (0.78 ml) en THF (40 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono

(1.05 g, 7.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró al vacío, se lavó con *n*-pentano y se secó para obtener (R)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**Preparación de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.40 g, 2.79 mmol), (R)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.63 g, 8.39 mmol) y carbonato de cesio (2.73 g, 8.39 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se trató con Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g, 0.14 mmol), se desgasificó con argón durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200; EtOAc al 30-50 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.78 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 733.79 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.78 g, 1.06 mmol) en THF (47.0 ml), se le añadieron ácido acético (0.78 ml) y Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.05 g, 7.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF en DCM (40 %, 800 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano (30 ml) para obtener (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-

1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.63 mmol) en DCM (7.0 ml) se le añadió TFA (3.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano (10 ml) para obtener 3-(7-(4-(((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.61 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

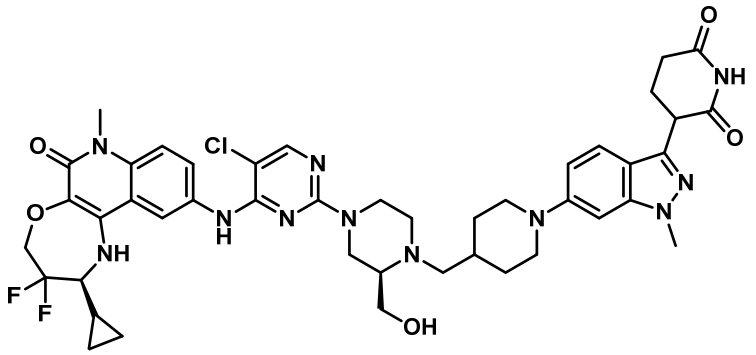
A una solución agitada de 3-(7-(4-(((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, 0.88 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.21 g, 0.44 mmol) en DMSO (3.08 ml) se le añadió DIPEA (3.08 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]-quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.087 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.58 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s a, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35

(d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.20 (s a, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.42-4.41 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.22-3.20 (m, 6H), 2.82 (d, *J* = 12.00 Hz, 1H), 2.67-2.67 (m, 3H), 2.62 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 2.32-2.31 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 2H), 0.71 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 97: 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 459a)**



**Preparación de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.20 g, 2.40 mmol), (R)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.25 g, 7.19 mmol), y NaOtBu (0.69 g, 7.19 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió Brettphos Pd $G_3$ (0.22 g, 0.24 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de filtro se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75 %-80 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-

6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 733.49 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.33 g, 0.45 mmol) y AcOH (0.99 ml) en THF (66.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 %/C (0.63 g, 4.50 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.29 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $(M+H)^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.29 g, 0.52 mmol) en DCM (5.80 ml) se le añadió TFA (1.45 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con *n*-pentano (20 ml) y se secó para obtener 3-(6-(4-((®-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.39 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

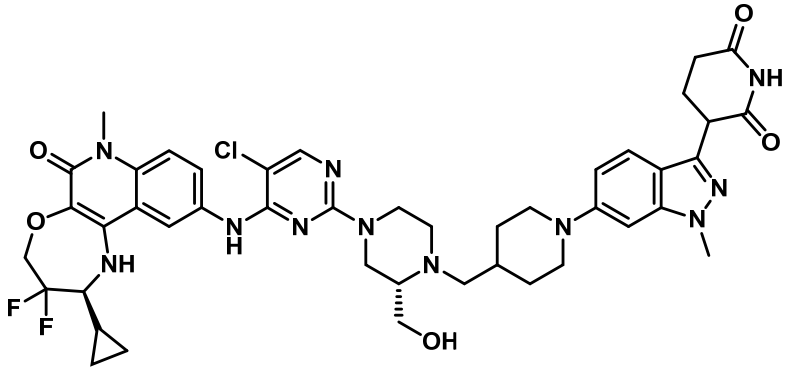
**il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(6-(4-(((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g, 0.31 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.07 g, 0.15 mmol) en DMSO (1.40 ml) se le añadió DIPEA (1.40 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.042 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.54 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.20 (s a, 1H), 4.42-4.41 (m, 3H), 4.24-4.23 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 3H), 3.56 (s a, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 3H), 2.32-2.31 (m, 2H), 2.14-2.13 (m, 3H), 1.98-1.65 (m, 4H), 0.65-0.58 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 98: 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 459b)**



**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0.5 g, 0.99 mmol) y (S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.49 g, 1.49 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.96 g, 2.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron Ruphos (0.05 g, 0.09 mmol) y Ruphos-$PdG_3$ (0.04 g, 0.05 mmol), y la solución resultante se agitó a 100 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se concentró a presión reducida para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.3 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 733.46 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.41 mmol) en THF (12.0 ml) y AcOH (0.3 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.3 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con 100 ml de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.24 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (sal de TFA)**

A una solución de (3S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.24 g, 0.43 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (1.2 ml, 5 x). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con dietil éter para obtener 3-(6-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.22 g) en forma de una sal de TFAque se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.27 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

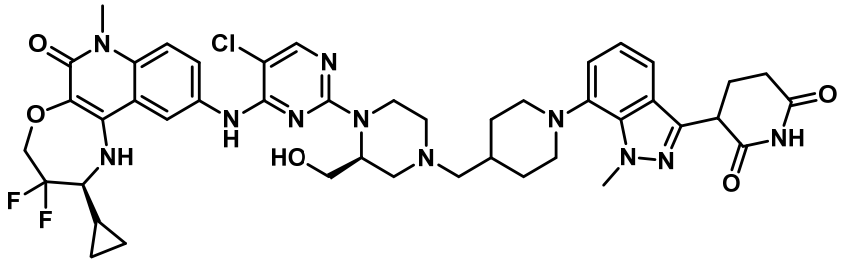
A una solución agitada de 3-(6-(4-(((S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.46 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol)) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (0.6 ml, 3.68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, y un sólido se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.020 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.514 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (s a, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 6.81 (s a, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.41 (s,

2H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.77 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.80 (s a, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 3H), 2.28-2.27 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 4H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 99: 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 460a)**



**Preparación de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.24 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.28 g, 9.24 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (2.35 g, 11.09 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió ácido acético (0.5 ml, 9.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO2; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 448.32 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 8.93 mmol) en THF (240 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (4.0 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.90 g, 1.79 mmol), (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.12 g, 3.59 mmol) y carbonato de cesio (1.75 g, 5.39 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (80 mg, 0.09 mmol) y la solución se desgasificó nuevamente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 40 %en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.71 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 733.7 $[M+H]^+$

**Preparación de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.71 g, 0.96 mmol) en THF (28.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.71 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró al vacío, se lavó con n-pentano, y se secó para obtener (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g) en forma de un sólido de color verde. **LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g, 0.93 mmol) en DCM (5.2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (2.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con n-pentano para obtener 3-(7-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.42 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

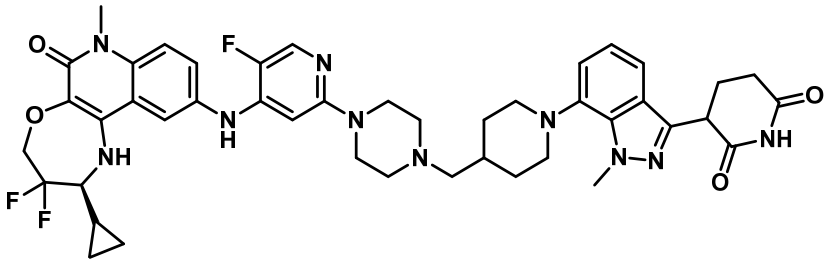
A una solución de 3-(7-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.44 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.22 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina(0.4 ml, 2.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó al

vacío y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.023 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.52 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.21 (s a, 1H), 4.85-4.60 (s a, 1H), 4.32-4.30 (m, 4H), 4.24 (s, 3H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.30-2.29 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 4H), 1.70 (s a, 1H), 1.35-1.32 (m, 3H), 0.71-0.00 (m, 1H), 0.50-0.51 (m, 2H), 0.33-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 100: 3-(7-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 462a)**



**Preparación de 4-(5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 2,5-difluoro-4-yodopiridina (1.00 g, 4.14 mmol) en DMSO (10 ml) y DIPEA (3.67 ml, 20.70 mmol) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.77 g, 4.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ˚C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre anhidrous $Na_2SO_4$, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400;

EtOAc al 15-20 % en éter de petróleo) para obtener 4-(5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0.50 g).

**LCMS (ESI):** m/z = 408.09 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.65 mmol) y (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.65 g, 2.47 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.61 g, 4.95 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron Ruphos (0.08 g, 0.17 mmol) y Ruphos Pd G3 (0.07 g, 0.08 mmol). La solución se desgasificó nuevamente con argón durante 5 minutos y después se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 % : DCM (250 ml). El filtrado se concentró, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc al 70-75 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-(4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LCMS (ESI):** m/z = 601.61 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-4-(4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.66 mmol) en DCM (4 ml,) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (3 x 10 ml) y se secó para obtener (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.45 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 501.25 $[M+H]^+$.

**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (0.92 g, 7.99 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.95 g, 5.99 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.097 g, 0.10 mmol) y la solución se desgasificó nuevamente durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, 30-acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.32 g) en forma de un compuesto pegajoso de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 535.60 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.30 g, 0.56 mmol) en THF (12 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.30 g, 100 % p/p). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (60 psi) durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 200 ml de THF: DCM (1:1). El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.21 g) en

forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 357.19 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.56 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0.71 g, 1.68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (50 ml x 2), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído en forma de un compuesto gomoso de color pardo (0.25 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 355.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

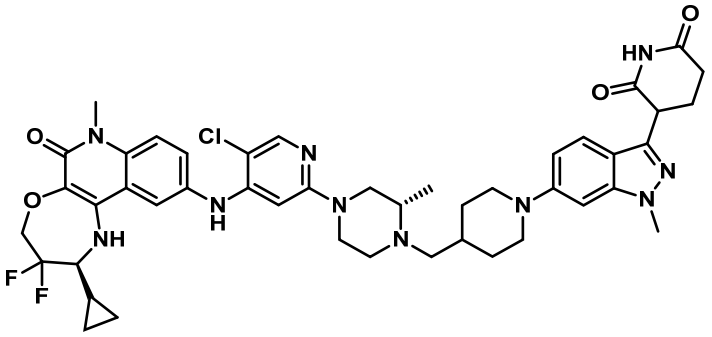
A una solución agitada de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.1 g, 0.28 mmol) y (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.084 g, 0.16 mmol) en DCM (2 ml, 20 V) se le añadió TEA (0.50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.17 g, 0.84 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((4-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-

il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.028 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 839.55 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.80, 6.60 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 7H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 4H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 1H).

**Ejemplo 101: 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 463a)**




**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 3.99 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadieron piperidin-4-ilmetanol (1.84 g, 15.9 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g, 0.20 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$

anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol (1.80 g) en forma de un líquido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.38 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metanol (1.8 g, 3.36 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) en una atmósfera de $N_2$ se le añadió paladio sobre carbono activado (10 %) (1.80 g, 100 % p/p) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h con un globo de $H_2$ (15 psi). Después de que se completara, la reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.60 g) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 357.48 $[M+H]^+$

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.84 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de $N_2$ se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0.71 g, 1.68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído (0.30 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 355.38 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.98 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadieron DIPEA (8.8 ml, 49.93 mmol) y 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2.31 g, 8.98 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 120ºC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml agua helada y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 4.0 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.23 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.2 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.23 g, 2.810 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadieron (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.993 g, 3.091 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol) en nitrógeno gaseoso. Posteriormente se añadieron RuPhos (0.131 g, 0.281 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (0.117 g, 0.141 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 631.13 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-((S)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 1.901 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió TFA (18 ml) a 0 °C en una atmósfera de $N_2$ y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM y se purificó mediante trituración con dietil éter (2 x 20 ml) para obtener (S)-10-((5-cloro-2-((S)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 531.46 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

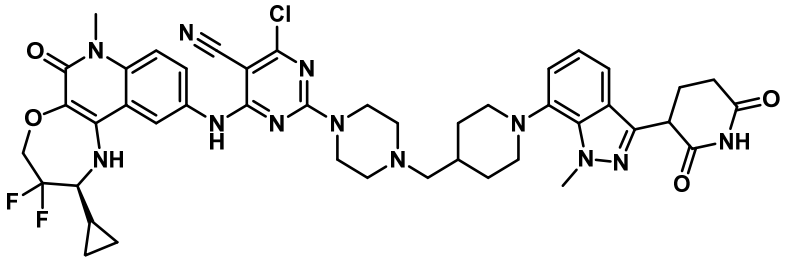
A una solución de (S)-10-((5-cloro-2-((S)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.22 g, 0.415 mmol) en THF (2.2 ml) se le añadieron ácido acético (0.025 ml), acetato de sodio (0.102 g, 1.245 mmol) y 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído (0.191 g, 0.539 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.264 g, 1.245 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-

il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.018 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.55 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (s a, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 12 Hz, 2H) , 3.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.573-3.508 (m, 3H), 3.34-3.17 (m, 1H) 2.9-2.72 (m, 2H), 2.68 - 2.5 (m, 5H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 1.72 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.96-0.95 (m, 3H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.40 - 0.31(m, 1H).

**Ejemplo 102: 4-cloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 441a)**



**Preparación de (S)-2,4-dicloro-6-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo**

A una solución de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.20 g, 0.62 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbonitrilo (0.07 g, 0.37 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener (S)-2,4-dicloro-6-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.15 g).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 493.42 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-cloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo**

A una solución agitada de (S)-2,4-dicloro-6-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (0.20 g, 0.304 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadieron 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.07 g, 0.187 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 4-cloro-6-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-2-(4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (0.05 g).

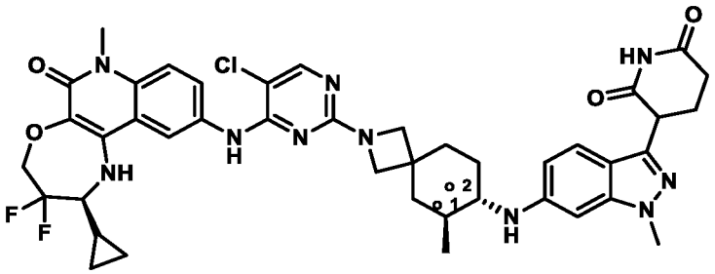
**LC-MS (ESI)**: m/z = 881.52 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.82 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.20, Hz, 1H), 7.36-7.36 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.31-4.33 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.61-2.62 (m, 4H), 2.50-2.50 (m, 5H), 2.30-2.31 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.30-1.31 (m, 3H), 0.70-0.0.69 (m, 1H), 0.52-0.53 (m, 2H), 0.35 (s, 1H).

**Ejemplo 103: 3-(6-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 464a)**



**Preparación de (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6S,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.18 mmol) en THF (80.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.80 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (85 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.66 g) en forma de un sólido de color negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 496.35 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g,1.31 mmol) en DCM (13.0 ml) se le añadió TFA (6.5 ml, 10 V) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (2 x 15 ml) y se trituró con dietil éter (2 x10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color pardo (0.60 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de 3-(1-metil-6-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.76 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadieron DIPEA (3.0 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.14 g, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.078 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.47 $[M+H]^+$

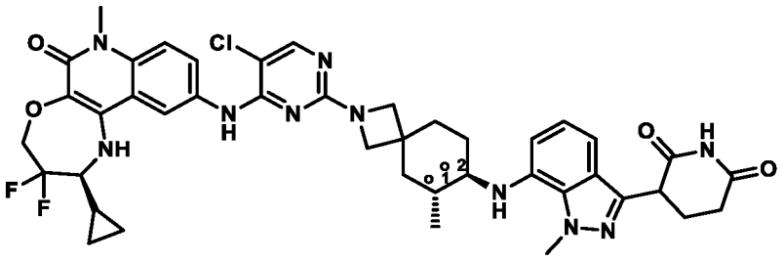
**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 ( s a, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.57 (s a, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.00-

1.86 (m, 3H),1.62-1.53 (m, 1H), 1.46 (s a, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.74-0.73 (m, 1H), 0.55-0.52 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 104: 3-(7-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 465a)**



**Preparación de (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6R,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.44 mmol) en THF (12 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.30 g). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de a $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (20 ml), se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.2 g) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.38 $[M+H]^+$ .

**Preparación de 3-(1-metil-7-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.2 g, 0.40 mmol)) en DCM (4.0 ml) se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con dietil éter y se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de 3-(1-metil-7-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g, 0.35 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.14 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.30 ml, 1.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-

c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.011 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

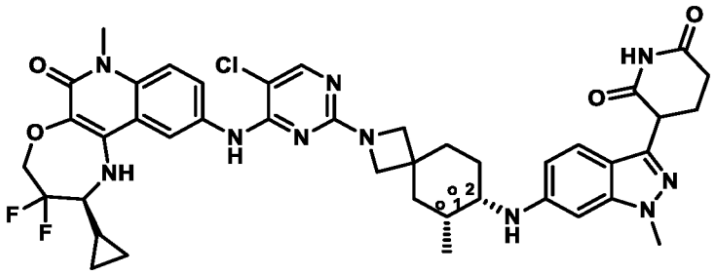
**LC-MS (ESI):** m/z = 827.47 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.44-4.42 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 8H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 7H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.51-0.53(m, 2H), 0.37-0.36 (m, 1H).

**Ejemplo 105: 3-(6-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 464b)**



**Preparación de (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6R,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-6-metil-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(0.52 g, 0.77 mmol) en THF (150 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (100 % p/p) (0.52 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF al 30 %: DCM (900 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante trituración con *n*-pentano (30 ml) para obtener (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.44 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.20 g, 0.40 mmol) en DCM 4.0 ml), se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante trituración con DEE (30 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.24 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 396.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

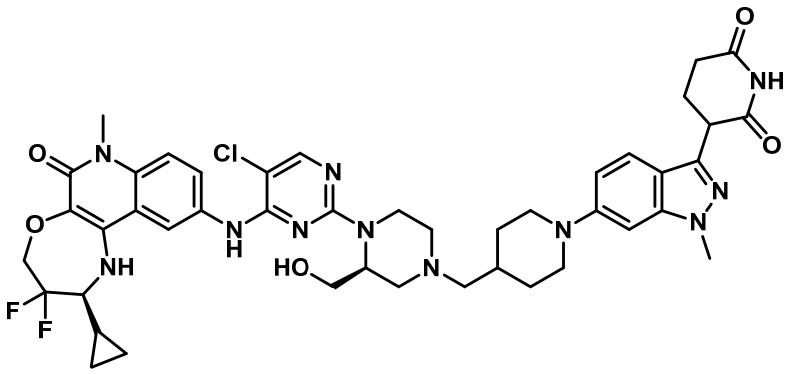
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.50 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-

metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.09 g, 0.20 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.09 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 827.47 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.81 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 1.00 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.54 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s a, 2H), 3.62 (s a, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 6H), 1.44-1.43 (m, 1H), 1.33-1.32 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 0.53 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.37-0.36 (m, 1H).

**Ejemplo 106: 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 466a)**



**Preparación de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.24 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.28 g, 9.24 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió ácido acético (0.5 ml, 9.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (2.35 g, 11.09 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo en DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$ malla 100-200; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 448.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 8.93 mmol) en THF (240 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (4.2 g, 40.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (2x 100 ml), se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol), (S)-2-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 4.99 mmol) y carbonato de cesio (1.9 g, 5.99 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron Ruphos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos Pd G3 (0.08 g, 0.10 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$ de malla 100-200; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = $[M+H]^+$

**Preparación de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g, 0.65 mmol) en THF (36.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.48 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.34 g,) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+1]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 0.68 mmol) en DCM (4.0 ml) se le añadió TFA(2.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para obtener 3-(6-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 455.61 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

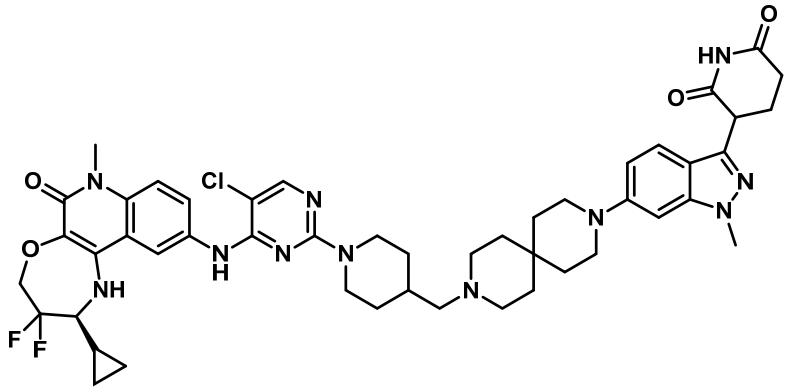
A una solución de 3-(6-(4-(((S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.11 g, 0.24 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (45 mg, 0.09 mmol) en DMSO se le añadió N,N-diisopropiletilamina(0.2 ml, 1.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (5.0 mg) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.52 $[M+1]^+$.

**$H^1$ RMN** (400 MHz, DMSO): δ 10.84 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.20, 20.40 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 10.00 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.46-4.44 (m, 3H), 4.25-4.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.11-3.10 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.28-2.27 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 5H), 1.29-

1.24 (m, 6H), 1.12-1.10 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.34-0.33 (s, 1H).

**Ejemplo 107: 3-(6-(9-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 467a)**



**Preparación de 9-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (3.00 g, 5.99 mmol), 3,9-diazaespiro [5.5] undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.57 g, 17.99 mmol),y NaOtBu (1.73 g, 17.99 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió Brettphos Pd G3 (0.54 g, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200; EtOAc al 30-50 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 9-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.02 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 674.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano**

A una solución de 9-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 2.97 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con *n*-pentano (20 ml) para obtener 3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (2.51 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 574.34 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((9-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución de 3-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (2.00 g, 3.49 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.50 g, 4.36 mmol), ácido acético (2.50 ml) y acetato de sodio (1.07 g, 13.07 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.85 g, 8.71 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; EtOAc al 55 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 4-((9-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.01 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 715.45 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-((9-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 2.80 mmol) en THF (80 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre

carbono (2.75 g, 19.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF (300 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se lavó con *n*-pentano (20 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1.50 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 493.69 $[M+H]^+$

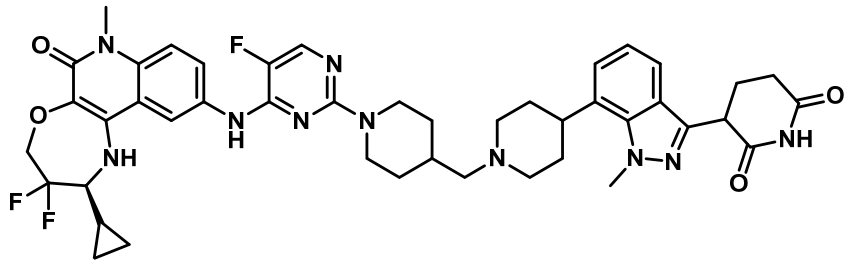
**Preparación de 3-(6-(9-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (2.50 g, 5.07 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (1.19 g, 2.54 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió DIPEA (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(9-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 924.59 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.24 (s a, 1H), 4.45-4.43 (m, 4H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s a, 7H), 3.07-3.05 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.18-2.17 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 8H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.72 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.34 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H).

**Ejemplo 108: 3-(7-(1-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 133a)**



**Preparación de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución agitada de (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.0 g, 2.84 mmol) en etanol (40 ml) se le añadieron AcOH (0.85 ml, 14.24 mmol) y polvo de Zn (0.93 g, 14.24 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano para obtener (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.80 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 322.43 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.80 g, 2.49 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1.0 g, 6.22 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2.57 g, 19.92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas

separadas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 100-200, acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 452.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(1-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.35 g, 0.77 mmol) y 3-(1-metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.65 g, 1.55 mmol) en DMSO (7 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.80 g, 6.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(1-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.163 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 839.55 $[M+H]^+$

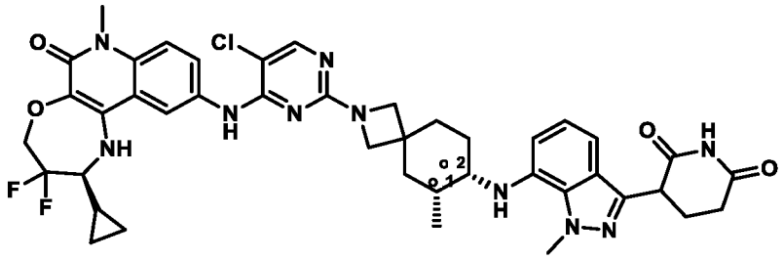
**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.89 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.04-8.03 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.61-7.59 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.21-6.95 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.36-4.35 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.25-3.24 (d, *J* = 6.40 Hz, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.33-2.32 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 2.07-2.07-1.91 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 6H), 0.53-0.54 (m, 4H).

**Ejemplo 109: 3-(7-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 465b)**



**Preparación de (6R,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (10.0 g, 19.96 mmol), 7-amino-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (7.61 g, 29.94 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (19.5 g, 30.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97 g, 0.99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) (6R,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (5.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.73 $[M+H]^+$

**Preparación de (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6R,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.9 g, 1.33 mmol) en THF (36.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.90 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.96 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6R,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g, 1.31 mmol)) en DCM (13.0 ml) se le añadió TFA (6.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-7-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.6 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-**

**2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de 3-(1-metil-7-(((6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 0.76 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.21 g, 0.45 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.78 g, 6.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(((6R,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.10 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.51 $[M+H]^+$

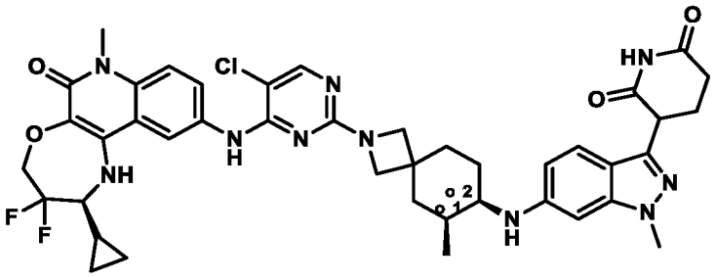
**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 14.40 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 7H), 3.25 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 5H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 0.53 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H).

**Ejemplo 110: 3-(6-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-**

**6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 464c)**



**Preparación de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (90.0 g, 0.38 mol) en THF (50 ml) se le añadió LDA (0.9 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se añadió yodometano (70.0 ml, 1.13 mol) lentamente durante un período de 30 min a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para obtener 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (35 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.89-3.87 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.22-2.21(m, 2H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H).

**Preparación de 7-amino-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (35.0 g, 138.3 mol) en metanol (350 ml) se le añadió $NH_3$ en metanol (0.35 l, 7.0 M) a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (10.46 g,

276.7 mmol) lentamente a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua enfriada con hielo (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 0.5 l). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró, se secó al vacío y se trituró usando dietil éter para obtener 7-amino-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (35.0 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 255.28 $[M+H]^+$

**Preparación de (6S,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.0 g, 10.0 mmol) y 7-amino-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (10.1 g, 40.0 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (9.76 g, 30.0 mmol) en una atmósfera de argón, seguido de la adición de RuPhos (0.47 g, 1.0 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.04 g, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. La mezcla diastereomérica se sometió a separación por SFC para aislar cuatro isómeros, el Isómero 1 se asignó arbitrariamente como (6S,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) para facilitar la exposición

**LC-MS (ESI):** m/z = 674.43 $[M+H]^+$

**Preparación de (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de (6S,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 0.90 mmol) en THF (25 ml) se desgasificó con nitrógeno, seguido de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.60 g). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.40 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.90 mmol)) en DCM (4.5 ml) se le añadió TFA (4.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 395.63 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de 3-(1-metil-6-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.38 mmol) y (S)-2-ciclopropil-

10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.1 g, 0.23 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (0.39 g, 2.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.080 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

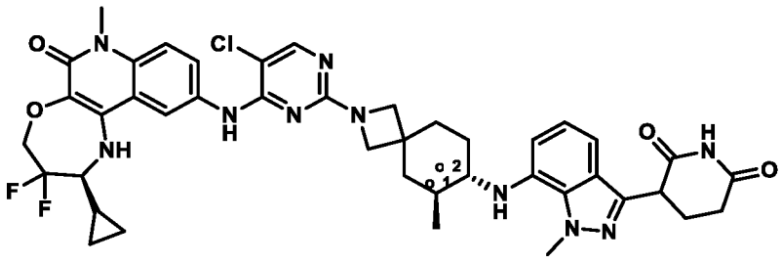
**LC-MS (ESI):** m/z = 827.51 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): 10.81 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 22.80 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 7H), 3.22 (s, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 3H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 3H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.54-0.52 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 111: 3-(7-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 465c)**



**Preparación de (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6S,7S)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) amino)-6-metil-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.22 g, 0.33 mmol) en THF (88.0 ml), se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 %/C (0.22 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con exceso de THF al 30 % en DCM (500 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío, se lavó con *n*-pentano (10 ml) y se secó para obtener (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.19 g ) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 496.55 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6S,7S)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.19 g, 0.38 mmol) en DCM (5.13 ml) se le añadió TFA (1.42 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con *n*-pentano (20 ml) para obtener 3-(1-metil-7-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 396.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(((6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.51 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro- [1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.25 mmol) y DIPEA (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(((6S,7S)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.017 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

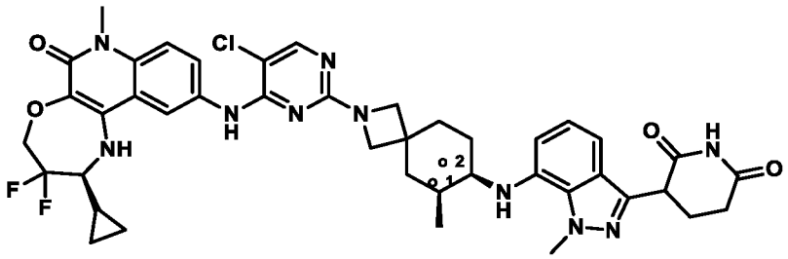
**LC-MS (ESI):** 727.43 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.45-4.43 (m, 3H), 4.26-4.26 (m, 4H), 3.74-3.72 (m, 6H), 3.66 (d, *J* = 10.80 Hz, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.67-2.67 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 5H), 0.97 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H), 0.68-0.66 (m, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.34-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 112: 3-(7-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 465d)**



**Preparación de (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6S,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 0.89 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.60 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ (60 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1) (500 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.45 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6S,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.45 g, 0.90 mmol) en DCM (9.0 ml) se le añadió TFA (0.45 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se codestiló con DCM (3 x 40 ml), se secó a presión reducida y se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener 3-(1-metil-7-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.6 g) en forma de un sólido de color pardo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

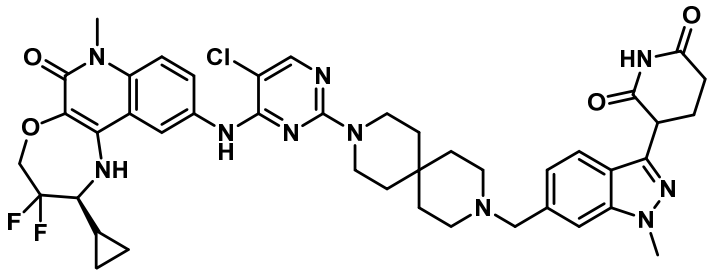
**[3-(7-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de 3-(1-metil-7-(((6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.76 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.14 g, 0.30 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.6 ml, 3.80 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(((6S,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.042 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.5 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): 10.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.12 (a, s, 1H), δ 4.80-4.60 (m, 1H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.31-3.326 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.50-2.14 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.54-0.52 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 1H).

**Ejemplo 113: 3-(6-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 468a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carbaldehído**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.0 g, 10.0 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió una solución de N-metilmorfolina (1.0 ml, 8.00 mmol) y n-BuLi (2.5M) (4.6 ml) en DMF gota a gota. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio 1 M que se añadió gota a gota (20 ml) hasta que la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con *terc*-butil metil éter (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ($SiO_2$; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-

carbaldehído, (1.7 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. **LC-MS (ESI):** m/z = 450.24 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-carbaldehído (1.5 g, 3.33 mmol) y 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.27 g 5.005 mmol) en THF (15.0 ml), se le añadió $Ti(OiPr)_4$ (7.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0.62 g, 10.0 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30.0 ml) y se extrajo con DCM (100.0 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30.0 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para obtener 9-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 688.75 $[M+H]^+$

**Preparación de 9-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 9-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.41 mmol) en THF (15.0 ml) a temperatura ambiente se purgó con $N_2$. Después se añadieron ácido acético (0.01 ml), DMF (0.01 ml) y $Pd(OH)_2$ (0.58 g, 4.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 100 %) para obtener 9-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-

il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.08 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 510.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 9-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.08 g, 0.157 mmol) en DCM (1.2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0.4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con n-pentano (10 ml) para obtener 3-(6-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g) en forma de un líquido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 410.57 $[M+H]^+$.

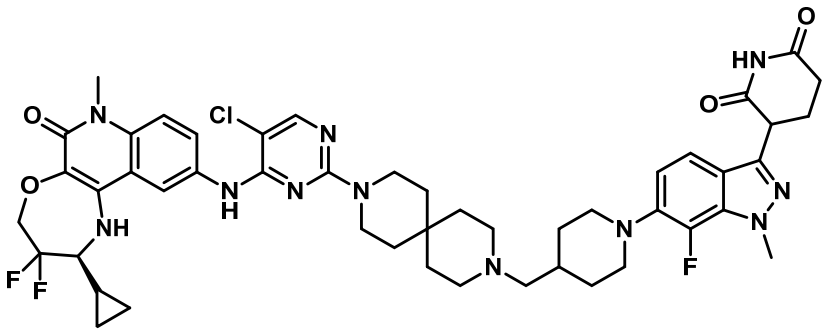
**Preparación de 3-(6-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(6-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.08 g, 0.195 mmol) en DMSO (2.4 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.34 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.046 g, 0.098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.017 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 841.60 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN:** 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.44- 4.32 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 9H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 5H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.45-1.23 (m, 9H), 0.70 (s, 1H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 114: 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 469a)**



**Preparación de 9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 9-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,9-diazaespiro [5.5] undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g, 2.06 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono (5.0 g) en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (50 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 352.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 9-(piperidin-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 2.13 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol (1.10 g, 2.13 mmol) y carbonato de cesio (2.08 g, 6.39 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.20 g, 0.21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 789.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión agitada de 9-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.44 mmol) en THF (10 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (100 % p/p). La mezcla de reacción se hidrogenó usando a agitador par (80 psi) a temperatura ambiente durante 7 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.24 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación. **LC-MS (ESI):** m/z = 611.42 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una suspensión agitada de 9-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.40 mmol**)** en DCM (2.5 ml) se le añadió TFA (1.25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante trituración con pentano (10 ml) para obtener 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g) en forma de una goma de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 511.70 $[M+H]^+$

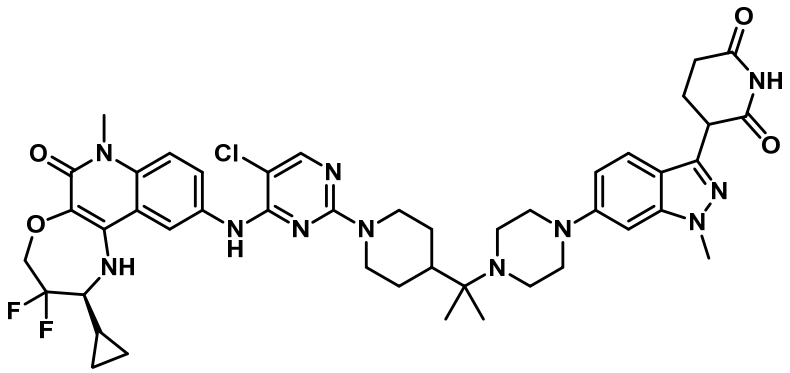
**Preparación de 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.39 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.09 g, 0.19 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a purificación mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.028 g) en forma de un sólido de color verde claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 942.60 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (s a, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.19 (s a, 1H), 4.31-4.29 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 6H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.32 (s a, 5H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 4H), 1.31-1.29 (m, 7H), 0.85-0.73 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.40-0.28 (m, 1H).

**Ejemplo 115: 3-(6-(4-(2-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 470a)**



**Preparación de 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5.0 g, 21.8 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron DIPEA (19.0 ml, 109.03 mmol), HOBt (6.67 g, 43.61 mmol), EDC-HCl (8.36 g, 43.61 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos y se enfrió a 0 °C, cuando se añadió piperazin-1-carboxilato de bencilo (7.2 g, 32.71 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y el precipitado sólido formado de este modo se filtró y se secó a presión reducida para obtener 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (3.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 454.58 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de tetracloruro de circonio (IV) (2.59 g, 11.12 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (3.0 g, 6.95 mmol) en THF (16 ml) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Después se añadió cloruro de metil magnesio 3 M en THF (23 ml, 69.52 mmol) a -60 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a -60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, MeOH al 1-5 % en DCM) para obtener 4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (1.0 g).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 312.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.5 g, 0.99 mmol), 4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.24 g, 3.99 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0.33 g, 2.99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se añadió BrettPhos Pd-G3 (0.09 g, 0.01 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 731.82 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 0.52 mmol) en THF (7.6 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.43 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.26 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 553.72 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.26 g, 0.47 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (0.28 ml,3.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en bruto (0.2 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.54 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(2-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

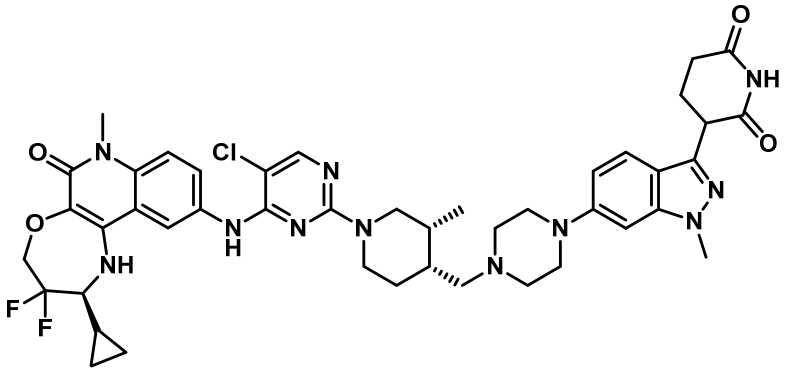
A una solución de 3-(1-metil-6-(4-(2-(piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g,0.22 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.031 g,0.11 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.54 ml, 3.03 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(2-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (12 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.45 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.20, 21.20 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.59 (a, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.71-2.59 (m, 8H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), δ 1.12-1.10 (m, 1H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.37-0.36 (m, 1H).

**Ejemplo 116: 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 486d)**



**Preparación de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (1.0 g, 1.97 mmol) y ácido (3R,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.48 g, 1.97 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA

(1.79 g, 13.84 mmol) seguido de HATU (1.12 g, 2.96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (20 ml) y el precipitado sólido formado de este modo se filtró y se secó a presión reducida para obtener (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.5 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, 1.77 mmol) en THF (39 ml) se le añadió $BH_3$ en DMS (104 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se inactivó con metanol (100 ml) lentamente y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g) en forma de un semisólido de color blanco.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 717.53 $[M+H^+]$

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 1.67 mmol) en THF (48 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (4.69 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 20 % en DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica

combinada se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante trituración con dietil éter seguido de n-pentano para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.62 g)

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.65 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.68 g,1.26 mmol) en DCM (6.8 ml) se le añadió TFA (0.77 ml,10.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto que se trituró mediante dietil éter (5 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 439.28 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

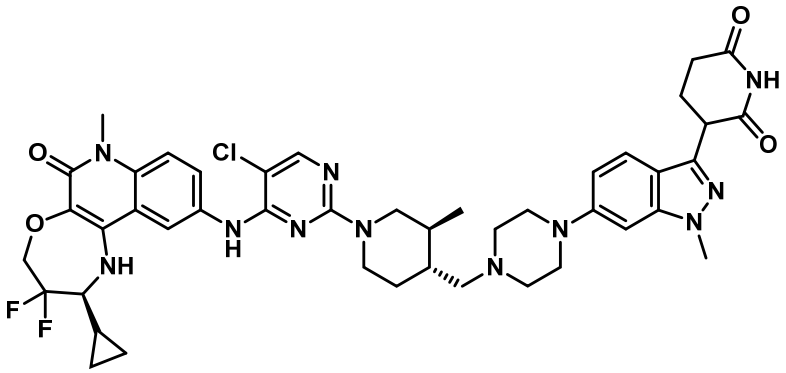
A una solución de 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.34 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.04 g, 0.1 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.49 ml, 2.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-

il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.013 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.41-4.24 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.34-3.02 (m, 5H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 6H), 2.29-2.13 (m, 4H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 3H), 0.77-0.71 (m, 4H), 0.53-051 (m, 2H), 0.35-034 (m, 1H).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 870.46 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 117: 3-(6-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 486c)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (5.0 g, 9.99 mmol) y piperazina (1.80 g, 20.98 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió *terc*-butóxido de sodio (2.88 g, 29.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Después se añadieron Ruphos (0.46 g, 0.99 mmol) y Ruphos Pd G3 (0.41 g, 0.49 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200,

acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (2.5 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 506.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (1.0 g, 2.05 mmol) y ácido (3S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.5 g, 2.05 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIPEA (1.4 ml, 8.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió HATU (1.2 g, 3.08 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después de que se completara, la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua fría (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se trituró usando *n*-pentano para obtener (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, 1.77 mmol) en THF (26 ml) se le añadió solución 2.0 M de dimetilsulfuro de borano en THF (26 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener

(3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.83 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.12 mmol) en THF (24.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.80 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 50 % en acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando dietil éter para obtener (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.11 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando dietil éter para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.32 $[M+H]^+$.

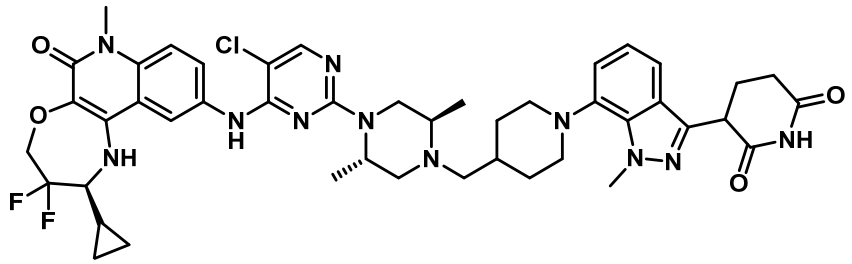
**Preparación de 3-(6-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.57 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.5 ml, 2.85 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos, y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (45 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.42 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 22.20 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.27-4.26 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.22(a, 4H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.89 (d, *J*= 6 Hz, 3H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.60-0.40 (m, 2H), 0.45-0.25 (m, 1H).

**Ejemplo 118: 3-(7-(4-(((2R,5S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 491b)**



**Preparación de (2S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 13.99 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (3.46 g, 13.99 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió ácido acético (0.8 ml, 13.99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (3.56 g, 16.79 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (150 ml x 3). La capa orgánica separada se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano para obtener (2S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.99 $[M+H]^+$

**Preparación de (2S,5R)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 6.73 mmol) en THF (90.0 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (3.0 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un producto en bruto que se lavó con *n*-pentano y se secó al vacío para obtener (2S,5R)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 312.61 $[M+H]^+$.

**Preparación de (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (1.5 g, 2.99 mmol), (2S,5R)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.86 g, 5.98 mmol) y carbonato de cesio (2.92 g, 8.97 mmol) en 1,4-dioxano (15.0 ml) y DMF (15.0 ml) se le añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g, 0.15 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.81 $[M+H]^+$

**Preparación de (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.36 mmol) en THF (40 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) con durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con THF al 50 %: DCM (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.72 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (2S,5R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 1.35 mmol) en DCM (8.0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7.5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(7-(4-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.75 g) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.59 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((2R,5S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

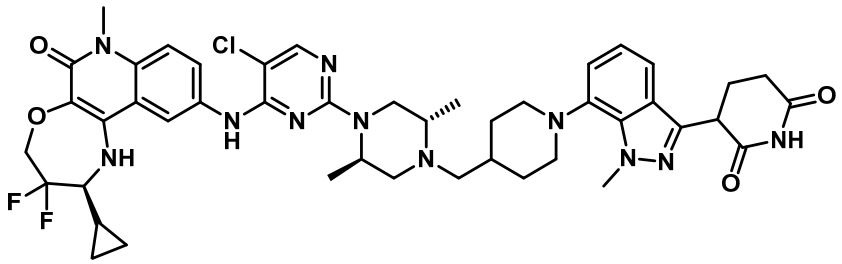
A una solución agitada de 3-(7-(4-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.44 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (0.6 ml, 3.52 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo, se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante prep-SFC para obtener 3-(7-(4-(((2R,5S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.56 (s a, 1H), 4.32-4.31 (m, 3H), 4.24 (s,

3H), 4.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 4H), 2.94 (s a, 1H), 2.62-2.61 (m, 4H), 2.19-2.17 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.62 (s a, 1H), 134-1.32 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.70 (s, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H) .

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.52 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 119: 3-(7-(4-(((2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 491a)**



**Preparación de (2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 2.10 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.29 g, 0.63 mmol) en DMSO (4.5 ml) se le añadió N,N-Diisopropiletilamina (1.79 ml, 10.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (200 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener (2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 646.39 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 0.85 mmol) en DCM (11.0 ml) se le añadió TFA (2.75 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM (3 x 40 ml) y se secó para obtener (S)-10-((5-cloro-2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.55 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 546.27 $[M+H]^+$.

**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.01 mmol), piperidin-4-ilmetanol (1.84 g, 16.03 mmol) y carbonato de cesio (3.9 g, 12.02 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.40 g, 0.40 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 80 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (1.50 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LCMS (ESI):** m/z = 535.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (1.50 g, 0.003 mmol) en THF (75 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (3.0 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (70psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1) (1000 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.90 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 357.19 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.70 g, 1.97 mmol) en DCM (21 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3.93 g, 1.67 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró al vacío y se lavó con exceso de DCM (50 ml). El filtrado recogido se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ en agua (100 ml x 2) y la capa orgánica separada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 355.41 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

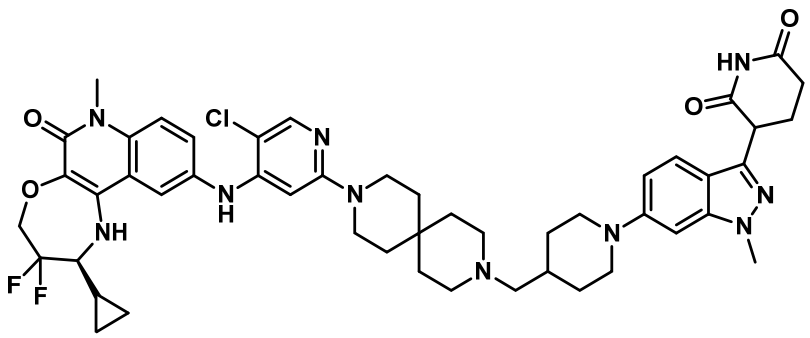
Una solución de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.30 g, 0.85 mmol), (S)-10-((5-cloro-2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.46 g, 0.85 mmol), $CH_3COONa$

(0.21 g, 2.54 mmol) y AcOH (0.3 ml) en THF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución resultante se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.54 g, 2.54 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((2S,5R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.06 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 882.39 $[M-H]^-$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 9.06-9.01 (m, 2H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.31 (s a, 1H), 4.46 (s a, 1H), 4.41-4.39 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 8.40 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 7H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.19-2.18 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.56 (a, 3H), 1.32-1.14 (m, 7H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.34-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 120: 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 494a)**



**Preparación de 9-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 0.004 mmol) y 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (1.00 g, 0.004 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3.4 ml, 0.019 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (400 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener 9-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z = 492.43 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-9-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 9-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.81 mmol) y (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.21 g, 0.65 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.79 g, 2.44 mmol) en una atmósfera de argón. Después se añadieron RuPhos (0.04 g, 0.08 mmol) y RuPhos-PdG3 (0.03 g, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 85 % en éter de petróleo) para obtener (S)-9-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 685.6 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (S)-9-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 0.80 mmol) en DCM (11 ml) se le añadió TFA (2.75 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM (3 x 40 ml), y se secó para obtener (S)-10-((5-cloro-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.05 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 585.65 $[M+H]^+$

**Preparación de bencilo 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (5.0 g, 0.020 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió PTSA (0.38 g, 0.002 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió etilenglicol (1.3 ml g, 0.024 mmol) lentamente a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con *n*-pentano para obtener 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3.20 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI)**: m/z = 292.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina**

A una solución de 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3.20 g, 0.010 mmol) en THF (160 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.60 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1) (1000 ml). El filtrado recogido se

concentró a presión reducida para obtener 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (1.40 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 4.51(d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.80-3.79 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 1.51-1.50 (m, 3H), 1.36 (s, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H).

**Preparación de 6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (2.30 g, 4.60 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (1.45 g, 9.21 mmol) en 1,4-dioxano (46 ml) se le añadió NaOtBu (1.33 g, 13.80 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se añadió Brettphos-pd-G3 (0.42 g, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol (1.80 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 577.67 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol (1.80 g, 3.12 mmol) en THF (90 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.80 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de $H_2$ (60psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1) (1000 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener 3-(6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1.40 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 399.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído**

Una solución de 3-(6-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.90 g, 2.26 mmol) en HCOOH (9 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se codestiló con DCM (3 x 40 ml) y se secó para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído (0.78 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 355.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído (0.90 g, 2.54 mmol) y (S)-10-((5-cloro-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.45 g, 0.76 mmol) en THF (18 ml) se le añadieron $CH_3COONa$ (0.63 g, 7.63 mmol) y AcOH (0.9 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.62 g, 7.63 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((9-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) en forma de un sólido de color blanco.

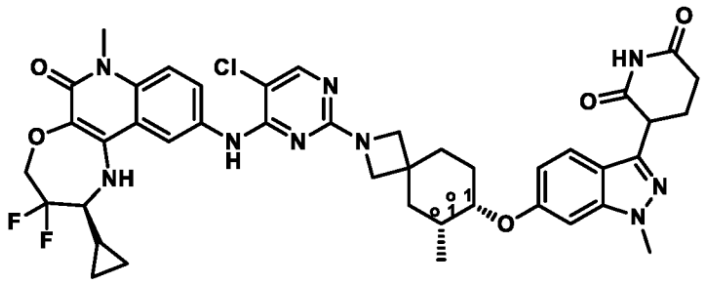
**LC-MS (ESI):** m/z = 923.48 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 10.00 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.41 (a, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.23-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 12.40 Hz, 3H), 1.43-1.19 (m, 14H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.50-0.49 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 1H).

**Ejemplo 121: 3-[6-[[(6R,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 492a)**



**Preparación de 3-[6-[[(6R,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

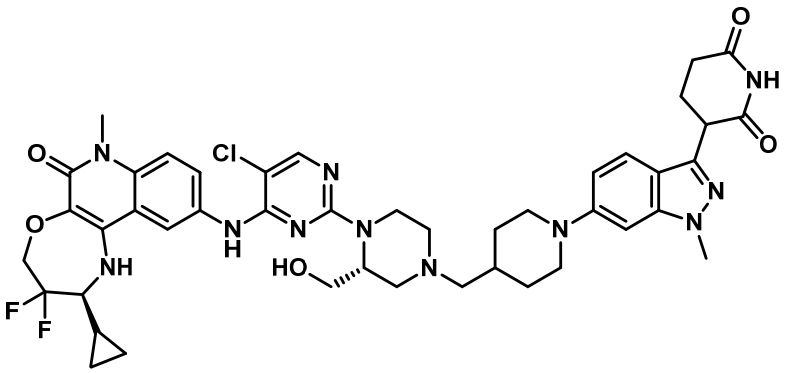
A una solución de (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (100 mg,

213.55 µmol, 1 *equiv*.) en DMSO (1 ml) se le añadieron 3-[1-metil-6-[[(6R,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (84.67 mg, 213.55 µmol, 1.2 *equiv*.) y TEA (86.43 mg, 854.18 µmol, 118.89 µl, 4 *equiv*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción después se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-[6-[[(6R,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (28.99 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

**LCMS (ESI):** m/z = 828.5 $[M + H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (s a, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 5H), 1.60 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.42 - 0.30 (m, 1H)

**Ejemplo 122: 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 466b)**



**Preparación de (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.18 g, 0.38 mmol) y (R)-3-(hidroximetil)piperizin-1-corboxilato de *terc*-butilo (0.50 g, 2.30 mmol) en DMSO (3.60 ml) se le añadió DIPEA (1.80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano (20 ml) y se secó al vacío para obtener (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.15 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 648.59 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.125 g, 0.193 mmol, 1.0 *equiv.*) en DCM (2.500 ml) se le añadió TFA (1.250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al

vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano (20 ml) y se secó al vacío para obtener (S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.25 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 548.43 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

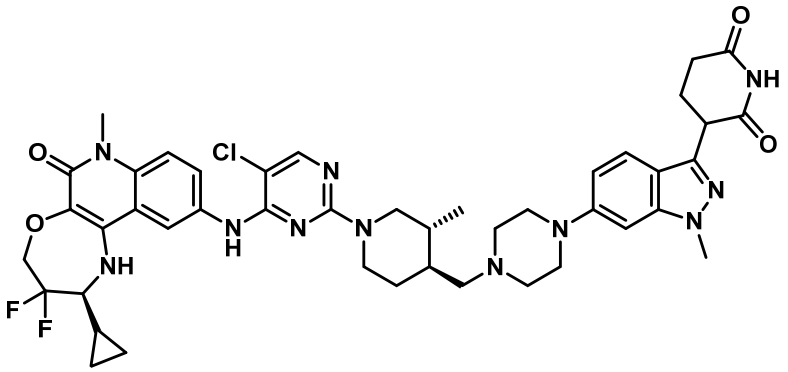
Una solución de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-carbaldehído (0.25 g, 0.39 mmol), (S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.21 g, 0.39 mmol), acetato de sodio anhidro (0.095 g, 1.16 mmol) y ácido acético (0.025 ml) en THF (10.0 ml) se agitó durante 2 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.25 g, 1.157 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con solución sat. de $NH_4Cl$ (20 ml). La capa orgánica separada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.04 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.37 $[M-H]^-$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (s a, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 10.80 Hz, 3H), 2.67-

2.67 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.32 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H).

**Ejemplo 123: 3-(6-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 486b)**



**Preparación de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de ácido (3R,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.45 g, 1.85 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (0.93 g, 1.85 mmol) en DMF (4.5 ml) se le añadieron DIPEA (2.5 ml, 14.8 mmol) y HATU (1.0 g, 2.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después de que se completara, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua fría (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando *n*-pentano para obtener (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.85 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 1.64 mmol) en THF (24 ml) se le añadió solución de dimetilsulfuro de borano en THF (2.0 M, 24 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en metanol y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.55 mmol) en THF (12.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.40 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 50 % en acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.61 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.56 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo (2x10) a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.24 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.45 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-6-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g, 0.23 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.03 g, 0.07 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió DIPEA (0.2 ml, 1.15 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos, y el precipitado resultante se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (36 mg) en forma de un sólido de color blanco.

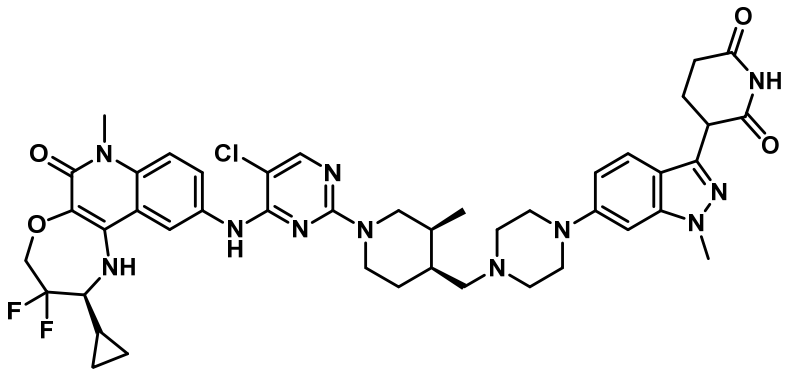
**LC-MS (ESI):** m/z = 868.44 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.20, 20.40 Hz,

2H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.26-4.25 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 5H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 4H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.30-2.29 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 3H), 1.16-0.99 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 0.51 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.35 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H).

**Ejemplo 124: 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 486a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.17 g, 1.99 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 5.99 mmol) en dioxano (20.0 ml) se le añadieron Ruphos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos Pd G3 (0.08 g, 0.10 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (malla 100-200 de sílice, acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (0.51 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 606.75 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol (0.45 g, 0.02 mmol), ácido (3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.22 g, 0.02 mmol) y DIPEA (1.10 ml, 6.23 mmol) en DMF (4.50 ml) se le añadió HATU (0.50 g, 1.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (20 ml) y se secó al vacío para obtener (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.51 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.46 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.02 mmol) en THF (5.0 ml) se le añadió $BH_3$ en DMS (puro, 2.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (100 ml) y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 20 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.53 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.36 g, 0.50 mmol) en THF (108.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.08 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con THF (200 ml) y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 40 % en DCM (800 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (50 ml) y se secó al vacío para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.22 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.67 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il) metil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.22 g, 0.41 mmol) en DCM (6.60 ml) se le añadió TFA (2.20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto que se trituró con DEE (10 ml). El sólido precipitado se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il) metil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.17 g, sal de TFA) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.61 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

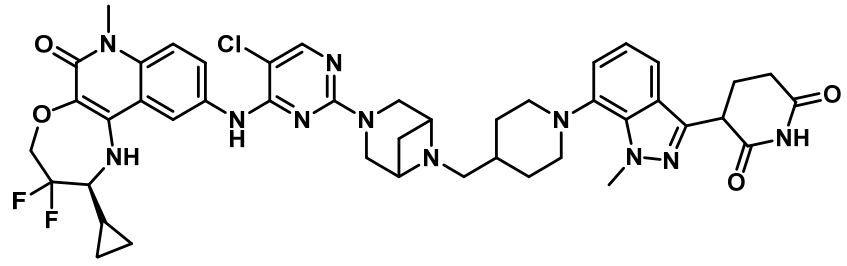
A una solución de 3-(1-metil-6-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.57 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-

tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.053 g, 0.11 mmol) en DMSO (5.0 ml) se le añadió DIPEA (2.50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.039 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.53 $[M+H]^+$

**$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.25-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (s a, 5H), 3.02 (d, *J* = 11.60 Hz, 1H), 2.62-2.61 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 6H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.34-1.33 (m, 4H), 0.72-0.70 (m, 3H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.35 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H).

**Ejemplo 125: 3-(7-(4-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 488a)**



**Preparación de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3,6-diazabiciclo [3.1.1] heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 10.08 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.99 g, 12.10 mmol), ácido acético (2.0 ml) en DCM (40 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio

(2.13 g, 10.08 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2.3 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 430.32 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2.3 g, 5.35 mmol) en THF (69 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (2.3 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (500 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (20 ml) para obtener 6-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 296.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol), 6-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.93 g, 2.99 mmol) y carbonato de cesio (1.94 g, 5.97 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se le añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.09 g, 0.09 mmol) en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se agitó y se calentó a

100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 715.77 $[M+H]^+$.

**Preparación de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 6-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.39 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.0 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (20 ml) para obtener 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0.81 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (EIS):** m/z = 537.41 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 6-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0.81 g, 1.50 mmol) en DCM (4.0 ml) se le añadió TFA (4.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

concentró y se codestiló con éter de petróleo (30 ml) a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (20 ml) para obtener 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.80 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 437.54 $[M+H]^+$.

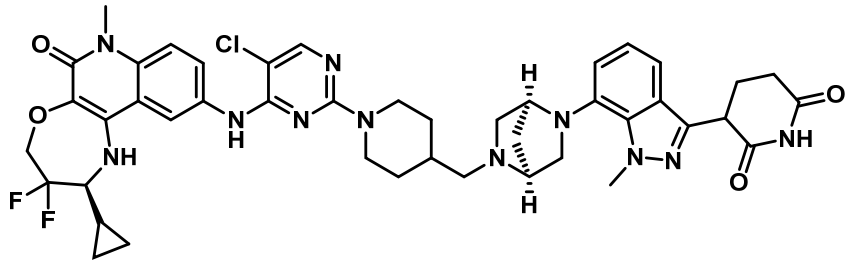
**Preparación de 3-(7-(4-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, 0.91 mmol), (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro- [1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.27 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0.58 g, 4.55 mmol) en DMSO (8.0 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((3-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.0052 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.85 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 3H), 4.20 (d, *J* = 2.80 Hz, 3H), 3.71-3.68 (m, 6H), 3.21-3.15 (m, 4H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.50-2.50 (m, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 5H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.50-0.48 (m, 2H), 0.34-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 126: 3-(7-((1S,4S)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 482b)**



**Preparación de (1S,4S)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.2 g, 2.40 mmol) y (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.57 g, 2.88 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadieron carbonato de cesio (2.34 g, 7.20 mmol) y Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.11 g, 0.12 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h.

Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener (1S,4S)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** 618.35 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol**

A una solución de (1S,4S)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.62 mmol)) en DCM (20.0 ml) se le añadió TFA (5.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con dietil éter para proporcionar un producto en bruto que se lavó con *n*-pentano para obtener 3-(7-((1S,4S)-2,5-

diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (0.60 g) en forma de un semisólido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 428.51 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((1S,4S)-5-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxi piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de 3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (0.60 g, 1.40 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0.41 g, 1.68 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron ácido acético (0.6 ml) y acetato de sodio (0.34 g, 2.79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0.88 g, 2.79 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, metanol al 10 % en DCM) para obtener 4-(((1S,4S)-5-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxi piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 659.64 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-((1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(((1S,4S)-5-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxi piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.0 g, 1.51 mmol) en THF (20.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.2 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar 3-(1-

metil-7-((1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color pardo (0.52 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 437.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((1S,4S)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-((1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolina-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.78 ml, 4.50 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. Después de la purification, las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 3-(7-((1S,4S)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (46 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

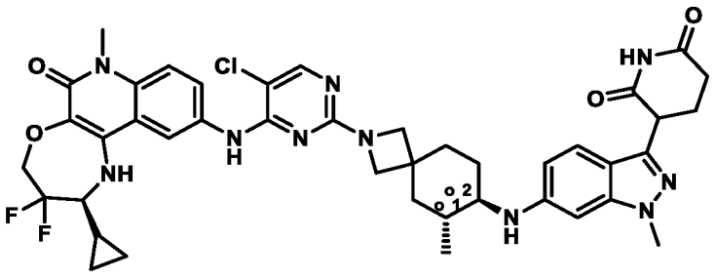
**LC-MS (ESI):** 868.52 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 5H), 4.21 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (a, 2H), 3.22 (a, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.37-2.33 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.69 (s, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.35 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H).

**Ejemplo 127: 3-(6-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 464d)**



**Preparación de (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6R,7R)-7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.20 g, 0.29 mmol) en THF (8.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.20 g) en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó para obtener (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.14 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 496.60 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de (6R,7R)-7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.14 g, 1.28 mmol)) en DCM (3.0 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (1.40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con n-pentano para proporcionar 3-(1-metil-6-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

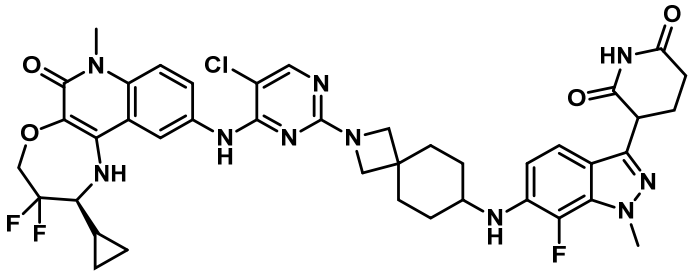
A una solución de 3-(1-metil-6-(((6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.10 g, 0.20 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.05 g, 0.12 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.21 g, 1.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((6R,7R)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-1-

metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.035 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** 10.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 12.00 Hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 8H), 3.22-3.33 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 2.24-0.00 (m, 1H), 2.14-2.15 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 6H), 1.33-1.55 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 8.00 Hz, 3H), 0.71-0.73 (m, 1H), 0.51-0.54 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 827.51 $[M+H]^+$

**Ejemplo 128: 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 471a)**



**Preparación de (*E*)-1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-*N*-metoxi-metanimina**

A una solución de *O*-metilhidroxilamina (6.24 g, 74.66 mmol, HCl) en DME (200 ml) se le añadieron $K_2CO_3$ (28.14 g, 203.62 mmol) y 4-bromo-2,3-difluoro-benzaldehído (15.0 g, 67.87 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar (*E*)-1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-*N*-metoxi-metanimina (50.0 g, 199.97 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)**: $\delta$ = 8.25 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

**Preparación de 6-bromo-7-fluoro-1*H*-indazol**

A una solución de (*E*)-1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-*N*-metoxi-metanimina (25.0 g, 99.98 mmol) en DME (300 ml) se le añadió $N_2H_4$•$H_2O$ (30.64 g, 599.90 mmol, 29.69 ml). La reacción se desgasificó y se purgó con $N_2$ 3 veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se concentró a presión reducida para retirar DME y se añadió en $H_2O$ (500 ml). El precipitado se retiró por filtración para obtener 6-bromo-7-fluoro-1*H*-indazol (42.0 g) en forma de un sólido de color blanco (dos lotes).

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)**: $\delta$ = 13.01 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H).

**Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1*H*-indazol**

A una solución de 6-bromo-7-fluoro-1*H*-indazol (21.0 g, 97.66 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió KOH (10.96 g, 195.33 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con $N_2$ 3 veces. Se añadió $I_2$ (39.66 g, 156.26 mmol) a 0 °C y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 3.5 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de $Na_2SO_3$ saturada (1 l) a 20 °C. La reacción se diluyó con $H_2O$ (1 l) y se filtró para proporcionar 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1*H*-indazol (60.0 g) en forma de un sólido de color amarillo (dos lotes).

**LC-MS (ESI):** m/z = 340.7 $[M+H]^+$.

**Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1-metil-indazol**

Una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1*H*-indazol (28.0 g, 82.13 mmol), MeI (23.32 g, 164.26 mmol, 10.23 ml) en DMF (300 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ 3 veces. Se añadió $K_2CO_3$ (34.05 g, 246.39 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3.5 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NH_4Cl$ saturado acuoso (200 ml) a 0 °C y después se diluyó con $H_2O$ (200 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $H_2O$ (200 ml × 3), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, Éter de petróleo/acetato de etilo = 200/1 a 100/1) para obtener 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1-metil-indazol (40.0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro (dos lotes).

**LC-MS (ESI):** m/z = 356.7 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol**

A una solución de 6-bromo-7-fluoro-3-yodo-1-metil-indazol (2.0 g, 5.67 mmol), ácido (2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il) borónico (1.9 g, 5.67 mmol) y $K_3PO_4$ (3.6 g, 17.01 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.65 g, 0.56 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol (1.2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 520.18 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol (0.8 g, 1.54 mmol) y 7-amino-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.37 g, 1.54 mmol) en 1,4-dioxano (1.6 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron BrettPhos Pd-G3 (0.14 g, 0.15 mmol) y NaOtBu (2M en THF) (2.3 ml, 4.62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (15.5 g), y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 678.68 $[M+H]^+$.

**Preparación de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.51 mmol**)** en THF (10 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (100 % p/p). La mezcla de reacción se hidrogenó usando a agitador par (100 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 500.06 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((2-azaespiro[3.5] nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una suspensión de 7-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino)-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.1 g, 0.20 mmol**)** en DCM (2.5 ml) se le añadió TFA (0.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante trituración con pentano (10 ml) para obtener 3-(6-((2-azaespiro[3.5] nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g) en forma de una goma de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 400.25 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

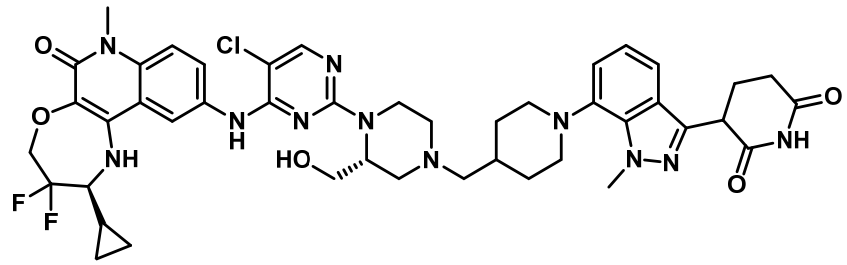
A una solución de 3-(6-((2-azaespiro[3.5] nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g, 0.25 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.12 mmol) en DMSO (2.0 ml) se

le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)amino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.027 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 831.46 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN:** 400 MHz, DMSO-$d_6$: 10.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.05 (s a, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 7H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H), 0.80-0.67 (m, 1H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 129: 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 460b)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 3.9 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (1.38 g, 11.9 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió carbonato de cesio (3.9 g, 11.9 mmol). Se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.06 g, 0.2 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.45 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LCMS (ESI):** m/z = 534.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.45 g, 0.84 mmol) en THF (18 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.45 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con DCM y se concentró a presión reducida para obtener 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 357.44 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.98 mmol) en DCM (17.5 ml) se le añadió peryodinano de Dess–Martin (1.04 g, 2.45 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.30 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 355.38 $[M+H]^+$.

**Preparación de (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.21 mmol) y (R)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.27 g, 1.26 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min. El precipitado obtenido se filtró y se secó para obtener (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0.13 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación. **LC-MS (ESI):** m/z = 648.57 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.13 g, 0.20 mmol)) en DCM (2.6 ml) se le añadió TFA (0.65 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con dietil éter y se lavó con n-pentano para obtener (S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.12 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 546.16 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

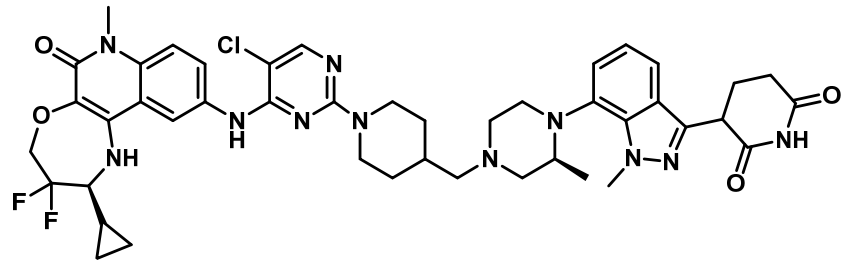
**il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de *terc*-butil-(S)-10-((5-cloro-2-((R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.18 mmol), 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.09 g, 0.12 mmol) y acetato de sodio anhidro (0.044 g, 0.54 mmol) en DCM (5.0 ml) se le añadió ácido acético (0.10 ml). La reacción se agitó durante 3 h. Después se le añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0.11 g, 0.54 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.032 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.42 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** δ 11.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.26 (s a, 1H), 4.51-4.31(m, 9H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.18 (a, 3H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 5H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 3H), 0.71-0.70 (m, 1H), 0.53-0.52 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 130: 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 475a)**



**Preparación de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (3.00 g, 5.99 mmol), (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.60 g, 17.99 mmol) y carbonato de cesio (5.86 g, 17.99 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió Pd- PEPPSI-iHeptCl (0.29 g, 0.30 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de EtOAc (500 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400 y acetato de etilo al 10 %-15 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.80 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 620.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piridin-2-ol**

A una solución de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.80 g, 2.90 mmol) en DCM (18 ml) se le añadió TFA (14.40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (S)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piridin-2-ol (1.82 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 430.29 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de (S)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piridin-2-ol (1.82 g, 4.24 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1.26 g, 5.08 mmol), ácido acético (1.82 ml) y acetato de sodio (1.04 g, 12.71 mmol) en THF (72 ml) se le añadió triacetoxi borohidruro de sodio (1.80 g, 8.47 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 80-90 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.68 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 661.41 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-((S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.65 g, 0.98 mmol) en THF (52 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.25 g, 7.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (700 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener 3-(1-metil-7-((S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.42 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación. **LC-MS (ESI):** m/z = 439.32 $[M+H]^+$

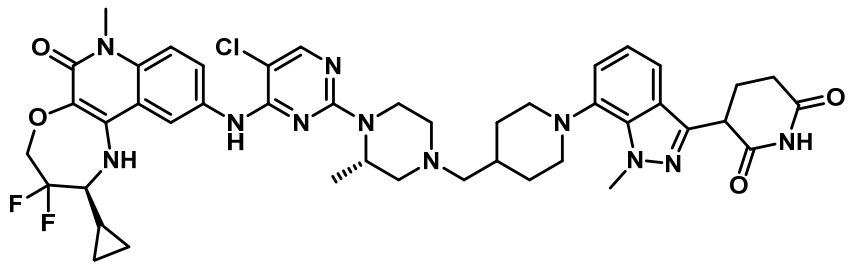
**Preparación de 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.21 g, 0.48 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.09 g, 0.19 mmol) en DMSO (2.1 ml) se le añadió DIPEA (2.1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.045 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.50 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.91 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.40, 8.00 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.32-4.35 (m, 5H), 4.27 (s, 3H), 3.57 (s, 4H), 2.99-3.02 (m, 8H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.15-2.18 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.13-1.16 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 0.70-0.71 (m, 1H), 0.51-0.53 (m, 2H), 0.34 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H).

**Ejemplo 131: 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 476a)**



**Preparación de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 19.97 mmol) en THF (80.0 ml) se le añadieron 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4.94 g, 19.97 mmol) y ácido acético (0.40 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (12.70 g, 59.92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se inactivó con solución sat. de $NH_4Cl$ (300 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando (malla 230-400 de gel de sílice, EtOAc al 14 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.69 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. **LCMS (ESI):** m/z = 432.61 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.80 g, 15.76 mmol) en THF (210.0 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3.40 g, 50 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (Parr, 80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se filtró a través de una capa de celite, se concentró al vacío y se trituró con *n*-pentano (50 ml) para obtener (S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.21 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g, 1.68 mmol) en dioxano (5.0 ml), se le añadieron 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.42 g, 0.84 mmol) y $Cs_2CO_3$ (1.64 g, 5.04 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.16 g, 0.01 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se

calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se inactivó con agua (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que después se purificó usando (malla 230-400 de gel de sílice, EtOAc al 22 % en éter de petróleo como eluyente) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.62 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 717.71 $[M+H]^+$

**Preparación de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.62 g, 5.05 mmol) en tetrahidrofurano (160.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono, Pd al 20 % (1.31 g, 50 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF al 30 %en DCM (600 ml), se concentró al vacío y se trituró con *n*-pentano (30 ml) para obtener (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.42 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 539.69 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((S)-3-metilpiperazin-1-il) metil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (2S)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperidin-4-il) metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.93 mmol) en DCM (1.5 ml) se le añadió TFA (0.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con *n*-pentano (10 ml) para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((S)-3-metilpiperazin-1-il) metil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.50 g, sal de TFA) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 439.57 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

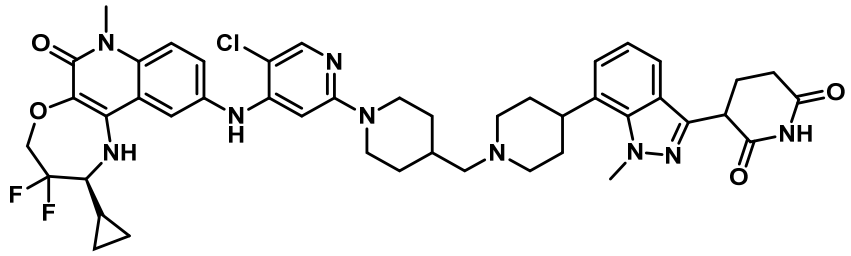
A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-(((S)-3-metilpiperazin-1-il) metil) piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.3 g, 0.68 mmol), (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il) amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.09 g, 0.20 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadió DIPEA (3.0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.04 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 870.53 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 10.00 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.80, 6.20 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.80, 8.40 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.42 (s a, 1H), 4.32-4.31 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s a, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.67-2.67 (m, 3H), 2.62-2.61 (m, 5H), 2.31-2.18 (m, 5H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 0.51 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 132: 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 479a)**



**Preparación de (1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)metanol**

A una solución de piperidin-4-ilmetanol (0.98 g, 8.54 mmol) y DIPEA (4.2 ml, 23.30 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2.0 g, 7.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)metanol (3.1 g).

**LCMS (ESI):** m/z = 353.26 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

A una solución de (1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)metanol (2 g, 5.67 mmol) y (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.82 g, 5.67 mmol) y carbonato de cesio (5.54 g, 17.01 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl ( 0.27 g, 0.56 mmol) en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 60-120, acetato de etilo al 50-60 % en éter de petróleo) para obtener (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-

il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona en forma de un sólido (1.1 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 546.55 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de (S)-10-((5-cloro-2-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]-oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (1.0 g, 1.83 mmol,) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.55 g, 3.66 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto que se purificó mediante trituración para obtener (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído en forma de un sólido (0.52 g). **LC-MS (ESI):** m/z = 544.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

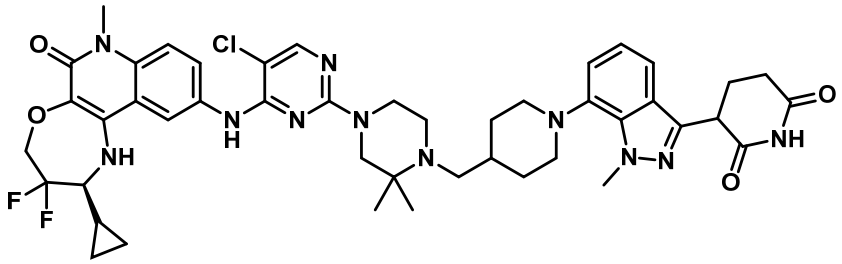
A una solución de 3-(1-metil-7-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.92 mmol), acetato de sodio (0.22 g, 2.76 mmol) y AcOH (0.1 ml) en THF (5 ml) se le añadió (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (0.50 g, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de eso, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.58 g, 2.76 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica

combinada se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.045 g).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 854.53 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** 8.07 (s a, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.41 (s a, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.50-4.32 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H). 3.60 (s, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.85 (s, 5H), 1.72-1.60 (m, 6H), 1.35 (s a, 1H), 1.10-1.0 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.46-0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 133: 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 480a)**



**Preparación de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g, 11.67 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (3.4 g, 14.00 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron ácido acético (0.7 ml, 11.67 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (2.35 g, 35.03 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

$Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para obtener 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.8 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LCMS (ESI):** m/z = 446.64 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 1.57 mmol) en THF (60 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (2.0 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (500 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener 3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI):** m/z = 312.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 3.85 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.15 g, 2.31 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadieron carbonato de cesio (3.77 g, 11.55 mmol) y Pd-PEPPSI-i-Hept-Cl (0.18 g, 0.19 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante

cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.36 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, humedad del 50 % (2.0 g). La mezcla de reacción se agitó a una presión de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando dietil éter para obtener 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.36 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 1.26 mmol) en DCM (7.0 ml) se le añadió TFA (3.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando dietil éter para obtener 3-(7-(4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.7 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

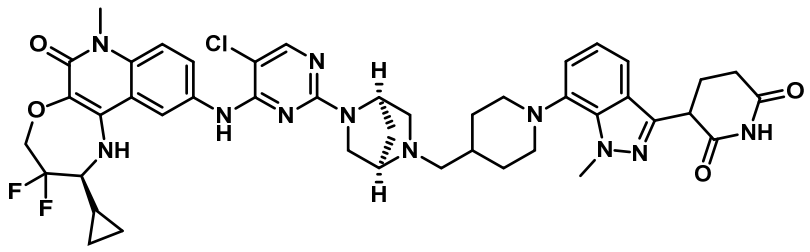
**il)amino)pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una suspensión de 3-(7-(4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.33 mmol) en DMSO (3 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.46 ml, 2.64 mol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino [2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.092 g, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.046 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 884.56 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.87 (s a, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.01 (s a, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.8, 0.44 Hz,1H) 7.02-6.99 (m, 2H), 6.19 (s a, 1H), 4.44-4.30 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 5H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.65-2.59 (m, 5H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.87-1.86 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.35-1.29 (m, 5H), 1.14 (s, 1H), 0.92 (s a, 6H), 0.79-0.73 (m, 1H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.34-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 134: 3-(7-(4-(((1R,4R)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 481a)**



**Preparación de (1R,4R)-5-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 15.15 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (3.74 g, 15.15 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió ácido acético (0.91 ml, 15.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.83 g, 18.18 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (1R,4R)-5-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4.10 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 430.52 $[M+H]^+$

**Preparación de (1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1R,4R)-5-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4.10 g, 9.55 mmol) en THF (82 ml) se le añadió Pd al 10 %/C, $H_2$ (2.0 g, 50 % p/p) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 100 ml). El filtrado se concentró y se secó para proporcionar (1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.50 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 296.21 $[M+H]^+$

**Preparación de (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.5 g, 3.00 mmol) y (1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.06 g, 3.60 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.92 g, 9.00 mmol) en una atmósfera de argón seguido de la adición de Pd-PEPPSI-iHept-Cl (0.14 g, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 230-400, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.60 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 715.46 $[M+H]^+$

**Preparación de (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.60 g, 2.24 mmol) en THF (32 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.60 g) a ta. La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 537.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1R,4R)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g, 2.23 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió TFA (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (3 veces) y se secó para obtener 3-(7-(4-(((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.70 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 437.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((1R,4R)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

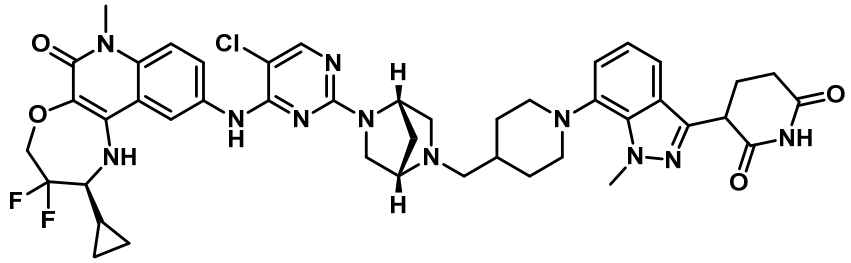
A una solución de 3-(7-(4-(((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.57 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.22 mmol) en DMSO (5.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.79 ml, 4.56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a hielo picado y se agitó durante 30 min para precipitar un sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((1R,4R)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (126 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 868.52 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.87 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 18.40 Hz, 1H), 8.26-8.16 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* =

7.20 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 17.20 Hz, 1H), 4.63-4.30 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 3.56 (s, 5H), 3.21 (a, 4H), 2.86 (s, 1H), 2.57-2.51 (m, 5H), 2.44 (a, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 1.45-1.34 (m, 4H), 0.72 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 0.51 (s, 2H), 0.37 (t, *J* = 4.80 Hz, 1H).

**Ejemplo 135: 3-(7-(4-(((1S,4S)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 481b)**



**Preparación de (1S,4S)-5-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1S,4S)-2,5- diazabiciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 7.56 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1.8 g, 7.56 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido acético (0.43 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.92 g, 9.07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2; EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener (1S,4S)-5-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 430.32 $[M+H]^+$.

**Preparación de (1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1S,4S)-5-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 6.98 mmol) en THF (180 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (3.0 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un producto en bruto que se lavó con n-pentano y se secó para obtener (1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 4.11-4.14 (m, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.60-2.61 (m, 2H), 2.30-2.32 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

**Preparación de (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1 g, 1.99 mmol), (1S,4S)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 4.97 mmol) y carbonato de cesio (1.9 g, 5.97 mmol) en DMF (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Después, se añadió PEPPSI i-Hept Cl (80 mg, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$; malla 100-200, EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = $[M+H]^+$.

**Preparación de (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g, 1.12 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.8 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se lavó con n-pentano y se secó para obtener (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un sólido de color verde.

**LC-MS (ESI):** m/z = 537.63 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1S,4S)-5-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 0.93 mmol) en DCM (5.0 ml) a 0 °C se le añadió TFA (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con dietil éter para obtener un producto en bruto que se lavó con n-pentano para obtener 3-(7-(4-(((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.46 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS**: m/z = 437.45 $[M+H]^+$

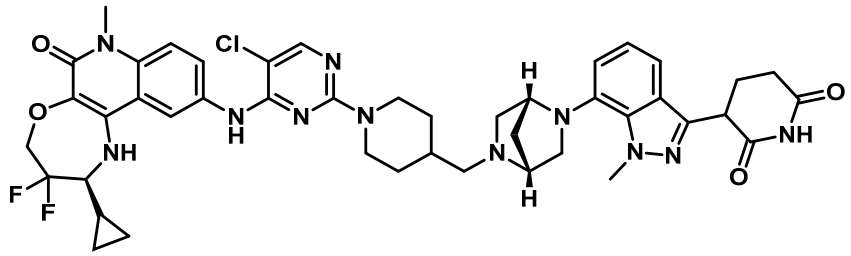
**Preparación de 3-(7-(4-(((1S,4S)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(7-(4-(((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (90 mg, 0.18 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.4 ml, 2.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((1S,4S)-5-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.047 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 868.56 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.90 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.40, 33.60 Hz, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.18-6.11 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 4H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.56-3.47 (m, 5H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.85 (s a, 1H), 2.57-2.54 (m, 5H), 2.50-2.50 (m, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 4H), 0.70 (s a, 1H), 0.54-0.52 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H),.

**Ejemplo 136: 3-(7-((1R,4R)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 482a)**



**Preparación de (1R,4R)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) y (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.58 g, 8.0 mmol) en 1,4-dioxano (60.0 ml) se le añadieron carbonato de cesio (3.90 g, 12.0 mmol) y Pd PEPPSI IHept Cl (0.19 g, 0.20 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 %:DCM (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para obtener (1R,4R)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (1.95 g).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 618.38 $[M+H]^+$

**Preparación de 5-(7-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol**

A una solución de (1R,4R)-5-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.70 g, 2.97 mmol) en DCM (17.0 ml, 10 V) se le añadió TFA (12.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para proporcionar un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml). El disolvente se decantó y se secó para obtener 5-(7-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (2.10 g) en forma de un compuesto gomoso de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 428.46 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((1R,4R)-5-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución de 5-(7-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-6-(benciloxi)piridin-2-ol (2.0 g, 4.67 mmol) y 4-formilpiperidin-1-

carboxilato de bencilo (1.15 g, 4.67 mmol) en THF (40.0 ml) se le añadieron acetato de sodio (1.15 g, 14.03 mmol) y ácido acético (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.0 g, 14.03 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; MeOH al 6 % en DCM) para obtener 4-(((1R,4R)-5-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0.90 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 659.45 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-((1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-(((1R,4R)-5-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.90 g, 1.36 mmol) en THF (36.0 ml) se le añadió ácido acético (0.9 ml) seguido de $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.80 g, 200 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (85 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener un producto en bruto que se disolvió en acetona (3 ml) y se volvió a precipitar con dietil éter (10 ml) para obtener 3-(1-metil-7-((1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.21 g).

**LC-MS (ESI)**: m/z = 437.50 $[M+H]^+$

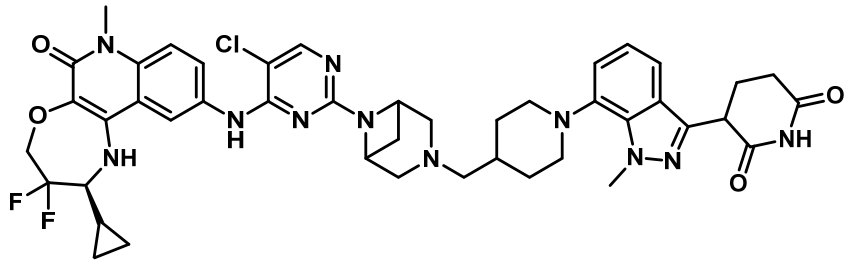
**Preparación de 3-(7-((1R,4R)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-7-((1R,4R)-5-(piperidin-4-ilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.09 g, 0.21 mmol) en DMSO (0.90 ml) se le añadieron DIPEA (0.9 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.024 g, 0.05 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se le añadió a agua fría y el sólido precipitado se filtró, se secó y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((1R,4R)-5-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.012 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** 868.52 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 5H), 4.21 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 2.80-2.54 (m, 8H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.58 (a, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.52 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 137: 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 483a)**



**Preparación de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 10.08 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.99 g, 12.10 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió ácido acético (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.13 g, 10.08 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 60-120, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (3.5 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 430.52 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g, 5.81 mmol) en THF (75 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, 50 % wet (2.5 g, 100 % p/p ). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (500 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 296.56 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.9 g, 1.79 mmol), 3-(piperidin-4-ilmetil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (1.68 g, 5.37 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.74 g, 5.37 mmol) en una atmósfera de argón. Después se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.08 g, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 715.46 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 0.83 mmol) en THF (18.0 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.6 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 30 % en DCM (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró usando dietil éter para obtener 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 537.66 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g, 0.93 mmol) en DCM (5.0 ml) se le añadió TFA (5.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.42 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 437.29 $[M+H]^+$.

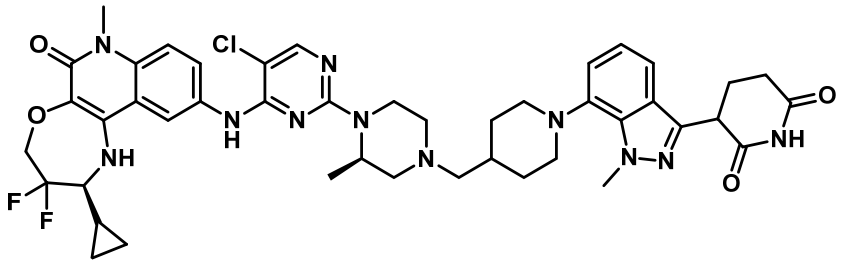
**Preparación de 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(7-(4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.13 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.29 g, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((6-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.05 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 868.52 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.84 (s a, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 23.60 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.42-4.41 (m, 3H), 4.32-4.31 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.17-3.14 (m, 5H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.44 (a, 2H), 2.30-2.29 (m, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.60 Hz, 4H), 1.24-1.17 (m, 5H), 0.71-0.69 (m, 1H), 1.17 (a, 2H), 0.35 (a, 1H).

**Ejemplo 138: 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 476b)**



**Preparación de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 9.98 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.46 g, 9.98 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió ácido acético (0.57 ml, 9.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4.23 g, 19.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.7 g) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LCMS (ESI)**: m/z = 432.54 $[M+H]^+$.

**Preparación de (R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 4.63 mmol) en THF (60 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (2.0 g, 100 % p/p ). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 200 ml de THF:DCM (1:1). El filtrado se concentró y se secó para obtener (R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un compuesto gomoso de color amarillo pálido (1.35 g).

**LCMS (ESI)**: 298.24 $[M+H]^+$.

**Preparación de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.70 g, 1.39 mmol) y (R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.04 g, 3.47 mmol) en 1,4-dioxano (14.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.35 g, 4.17 mmol) en una atmósfera de argón. Se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.068 g, 0.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 %:DCM (200 ml). El filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 230-400; EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 717.79 $[M+H]^+$.

**Preparación de (2R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.11 mmol) en THF (20.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.80 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (2R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo pálido (0.62 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.44 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (2R)-4-((1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.11 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml, 5 V) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con DCM (3 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 439.28 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

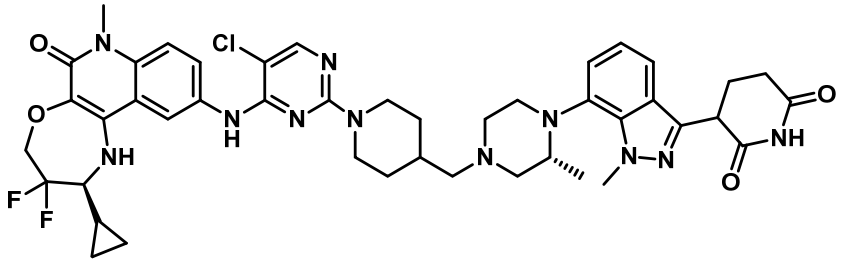
A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.34 mmol) en DMSO (1.5 ml) y DIPEA (1.5 ml) se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

(0.032 g, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ˚C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((R)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.015 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.50 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 4H), 4.23-4.21 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.33-3.23 (a, 3H), 3.02 (t, *J* = 10.00 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.00 Hz, 1H), 2.72-2.62 (m, 5H), 2.33 (s, 1H), 2.18-2.17 (m, 3H), 2.04 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.40 Hz, 3H), 1.69 (a, 1H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.75-0.64 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 1H).

**Ejemplo 139: 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 475b)**



**Preparación de (R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 3.99 mmol) y (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (3.19 g, 15.96 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió carbonato de cesio (3.89 g, 11.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Después se

añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g, 0.19 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó nuevamente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.62 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 620.38 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol**

A una solución de (R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.62 g, 1.0 mmol) en DCM (12.4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (6.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se codestiló con dietil éter y se lavó con n-pentano para obtener (R)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (0.40 g) en forma de un semisólido de color rosa.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 430.48 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de (R)-6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(2-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (0.4 g, 0.93 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0.18 g, 0.74 mmol) en THF (12 ml) se le añadieron ácido acético (0.4 ml) y acetato de sodio (0.22 g, 2.79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0.59 g, 2.79 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$

anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, 230-400, metanol al 10 % en DCM) para obtener (R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.28 g) en forma de un semisólido de color rosa.

**LC-MS (ESI):** m/z = 661.63 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-((R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.28 g, 0.42 mmol) en THF (5.6 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.35 g, 2.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con una cantidad en exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar 3-(1-metil-7-((R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un semisólido de color pardo (0.26 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 439.51 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

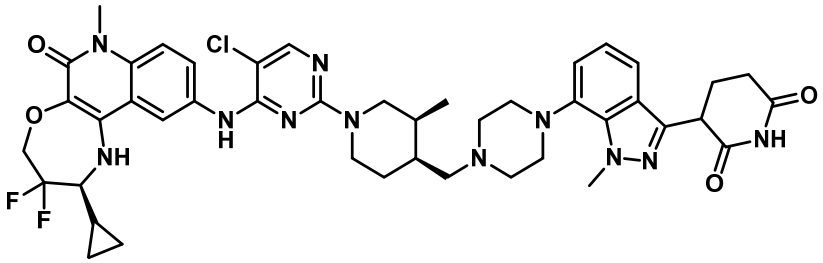
A una solución de 3-(1-metil-7-((R)-2-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.13 g, 0.29 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.042 g, 0.11 mmol) en DMSO (1.3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.42 ml, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un

producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((R)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.014 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.53 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN data: (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.40 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 14.80 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 7H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.91-2.76 (m, 6H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.23-2.18 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.03 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 0.81-0.70 (m, 4H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 140: 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 487a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol), 1-Boc-piperazina (0.17 g, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (1.95 g, 5.99 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. Después se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.10 g, 0.10 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se inactivó con agua (30 ml). La capa orgánica separada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidrous, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en

bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 230-400; EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 506.55 $[M\text{-}Boc+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.77 g, 1.86 mmol) y ácido (3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.45 g, 1.86 mmol) en DMF (9.40 ml) se le añadió DIPEA (2.30 ml, 13.01 mmol) seguido de HATU (1.06 g, 2.79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano (20 ml) para obtener (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 731.73 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.37 mmol) en THF (10.0 ml) se le añadió $BH_3$.DMS (10.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (30 ml) y se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano (20 ml) para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 717.71 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.54 g, 0.75 mmol) en THF (100.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (2.0 g, 400 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 30 %: DCM (500 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano (100 ml) para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 539.44 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il) metil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il) piperazin-1-il) metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.55 mmol) en DCM (6.0 ml), se le añadió TFA (3.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano (10 ml) para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il) metil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LCMS (ESI):** m/z = 439.51 $[M+H]^+$

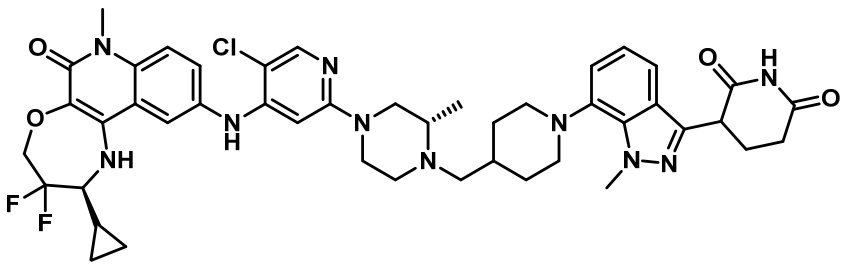
**Preparación de 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il) metil) piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-2,6-diona (0.17 g, 0.39 mmol) y DIPEA (1.70 ml) en DMSO (3.40 ml) se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.04 g, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.05 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** m/z = 870.52 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.40, 6.80 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.18 (s a, 1H), 4.33-4.32 (m, 5H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.87-2.84 (m, 4H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.18-2.17 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 1.41-1.36 (m, 4H), 0.74 (d, *J* = 9.60 Hz, 2H), 0.52 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 141: 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 485a)**



**Preparación de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol**

A una suspensión de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadieron 2-(piperidin-4-il)etan-1-ol (1.80 g, 15.9 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g, 0.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, malla 100-200, EtOAc al 55 % en éter de petróleo) para obtener (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.80 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)metanol (0.8 g, 1.49 mmol) en THF (16 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.80 g, 100 % p/p) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno 50 (Psi) a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 357.19 $[M+H]^+$

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

A una solución de 3-(7-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.70 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0.6 g, 1.40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de

bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.25 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 355.38 $[M+H]^+$

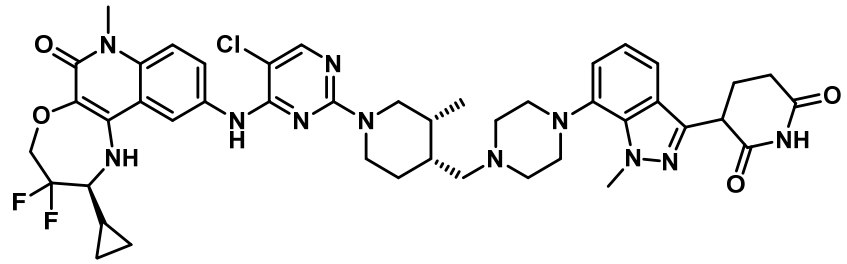
**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (S)-10-((5-cloro-2-((S)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.25 g, 0.47 mmol) y 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (0.2 g, 0.56 mmol) en THF (5 ml) se le añadió AcOH (0.3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.3 g, 1.41 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.47 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.55-745 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.41 (s a, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.55-4.30 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.80-1.75(s, 1H), 1.75-1.60 (s, 1H) 1.55-1.30 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 0.7 (s a, 1H), 0.5 (s a, 2H), 0.31 (s a, 1H).

**Ejemplo 142: 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 487b)**



**Preparación de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol (1.00 g, 1.98 mmol) y ácido (3R,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.48 g, 1.98 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1.70 ml, 9.89 mmol) seguido de HATU (1.13 g, 2.97 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.21 g) en forma de un sólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.50 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.21 g, 1.65 mmol) en THF (24.20 ml) se le añadió dimetilsulfuro de borano (puro, 12.10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró para

proporcionar un producto en bruto. Una solución agitada del producto en bruto en metanol (12 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice de malla 230-400 y el 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color amarillo pálido (0.91 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.75 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.90 g, 1.25 mmol) en THF (100 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (1.35 g, 150 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con THF al 30 %: DCM (300 ml), y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.72 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.41 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.72 g, 1.34 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (5.76 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-

1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.74 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** 439.28 $[M+H]^+$

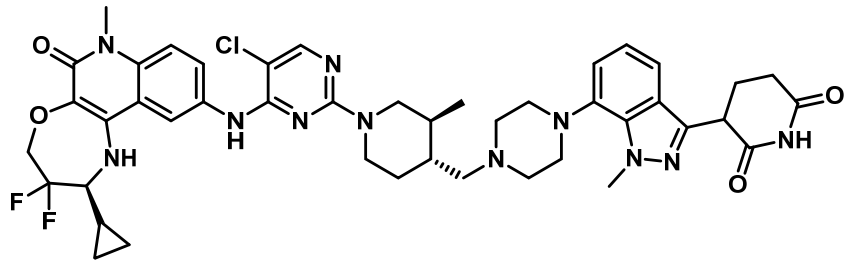
**Preparación de 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.37 g, 0.84 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.16 g, 0.34 mmol) en DMSO (3.70 ml) se le añadió DIPEA (3.70 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (67 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.48 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.8 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.40 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.17 (s a, 1H), 4.41-4.32 (m, 5H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.01-2.84 (m, 8H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 6H), 2.17-1.90 (m, 2H), 1.35 (m, 4H), 0.77-0.75 (m, 2H), 0.54 (m, 2H) 0.52 (m, 1H).

**Ejemplo 143: 3-(7-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 487c)**



**Preparación de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de ácido (3S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.50 g, 2.05 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol (1.0 g, 2.05 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1.41 ml, 8.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió HATU (1.17 g, 3.08 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua fría (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con *n*-pentano para obtener (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.77 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 1.50 mmol) en THF (22 ml) se le añadió solución de dimetilsulfuro de borano en THF (2.0 M, 11.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se trató con metanol y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener

un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.79 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 1.11 mmol) en THF (24.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.8 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 50 % en acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.62 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.11 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.55 $[M+H]^+$.

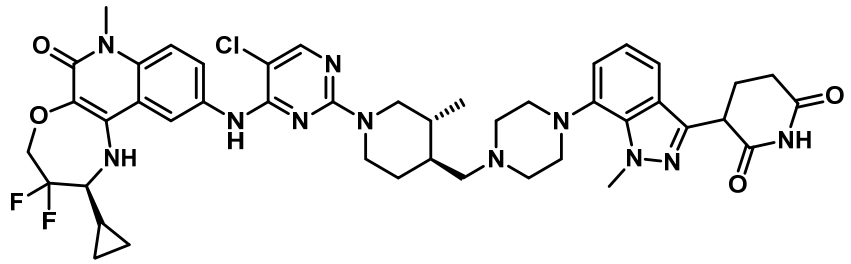
**Preparación de 3-(7-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.57 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.5 ml, 2.85 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (58 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.50 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.40 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.33-4.31 (m, 5H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 6H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.46-2.44 (a, 4H), 2.13-2.10 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 4H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H), 0.79-0.61 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 144: 3-(7-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 487d)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (5.0 g, 9.99 mmol) y piperazina (5.0 g, 19.98 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (9.76 g, 29.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Después se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.48 g, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol (3.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 506.65 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de ácido (3R,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.48 g, 1.97 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol (1.0 g, 1.97 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIPEA (1.37 ml, 7.88 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después se añadió HATU (108 mg, 0.28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua fría (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-pentano para obtener (3R,4S)-4-(4-

(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 731.77 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, 1.77 mmol) en THF (26 ml) se le añadió solución de dimetilsulfuro de borano en THF (2.0 M, 26 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se trató con metanol y se evaporó a presión reducida. Después, el residuo resultante se disolvió en metanol y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.9 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.75 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.90 g, 1.25 mmol) en THF (45.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, humedad del 50 % (3.6 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF al 50 % en acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para

obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.67 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 1.11 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (6.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.4 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.55 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

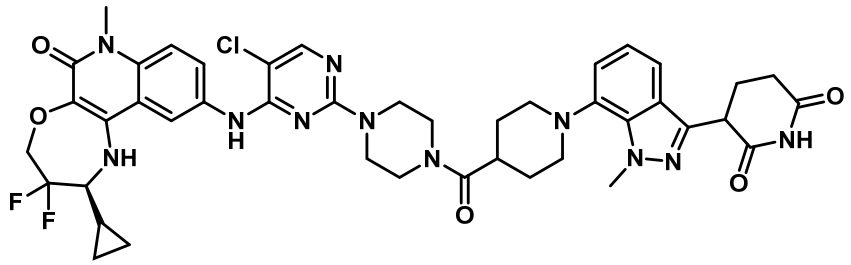
A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.13 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.39 g, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-

il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.06 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.46 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.38-7.38 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.21 (s a, 1H), 4.33-4.31 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 8H), 2.59-2.58 (m, 3H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 3H), 2.11-1.90 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 3H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 145. 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 432a)**



**Preparación de 1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo**

En un vial, se combinaron 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (600 mg, 1.20 mmol), HCl t-butílico del ácido 4-piperidinacarboxílico (306 mg, 1.38 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (74.5 mg, 95.9 µmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió *terc*-butóxido de sodio (461 mg, 2.40 ml, 2.0 M, 4.80 mmol) y la reacción se agitó y se calentó a 100 °C. Después de calentar durante 5 horas, la reacción se interrumpió con agua. La reacción se diluyó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 % en

heptanos) para obtener 1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (474.7 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 7.95 – 7.82 (m, 1H), 7.54 – 7.23 (m, 12H), 7.04 – 6.89 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 4.32 (s, 3H), 3.27 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 3H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió 1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (474.7 mg, 706.5 µmol) en EtOAc (120 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió paladio sobre carbono (75.18 mg). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno a través de un globo y se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (308 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 4.36 (ddd, J = 19.9, 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.34 (ddt, J = 13.8, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.94 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

**Preparación de ácido 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxílico**

En un vial, se disolvió 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (308.4 mg, 650.8 µmol) en DCM (6 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0.4957 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se diluyó con DMSO (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó a través de ACCQPrep para obtener ácido 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxílico (174.6 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 371.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

En un vial, se combinaron ácido 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxílico (131.7 mg, 355.6 µmol), 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (72.85 mg, 391.1 µmol), HATU (162.2 mg, 426.7 µmol), DMF (3 ml) y diisopropiletilamina (138 mg, 1.06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró mediante un filtro de jeringa y se purificó a través ACCQPrep para obtener 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (158.2 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.8 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

En un vial, se disolvió 4-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (158.2 mg, 293.7 µmol) en DCM (8 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (334.9 mg, 2.937 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (128.8 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

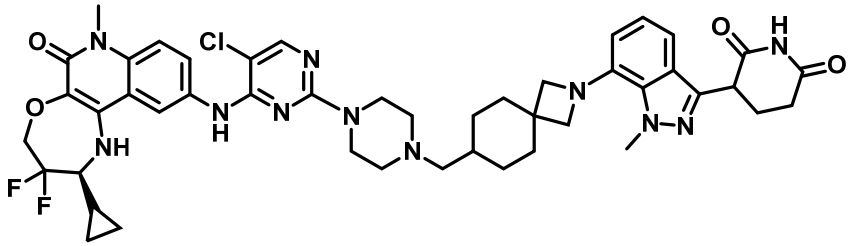
En un vial, se combinaron 3-(1-metil-7-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (65 mg, 0.15 mmol), (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (69 mg, 0.15 mmol), DMSO (3 ml) y diisopropiletilamina (0.19 g, 1.5 mmol). La reacción se agitó y se calentó a 85 °C durante 18 horas. Después de un período de refrigeración, la reacción se filtró

mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó a través de ACCQPrep para obtener 3-(7-(4-(4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (72.5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.20 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.22 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 3.53 (d, J = 17.2 Hz, 10H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.84 – 2.50 (m, 2H), 2.26 (dtd, J = 14.4, 9.4, 5.2 Hz, 1H), 2.09 (dq, J = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 4H), 1.30 – 1.23 (m, 0H), 0.63 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 0.48 – 0.41 (m, 2H), 0.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 871.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 146. 3-(7-(7-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 186a)**



**Preparación de 4-((2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 4-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0.31 g, 0.84 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.42 g, 0.84 mmol). Después de desgasificar la mezcla de reacción con argón durante 10 minutos, se añadieron $Cs_2CO_3$ (0.82 g, 2.52 mmol) y Pd-PEPPSI-iHept Cl (0.041 g, 0.04 mmol). La

reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 46 % en éter de petróleo) para obtener 4-((2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0.25 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 777.78 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(7-(piperazin-1-ilmetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((2-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0.32 g, 0.41 mmol) en THF (9 ml), se le añadieron ácido acético (0.3 ml), DMF (0.3 ml) y $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, base de humedad del 50 % (0.86 g, 6.15 mmol). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con un exceso de THF al 40 % en DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(7-(piperazin-1-ilmetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.18 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 465.57 $[M+H]^+$.

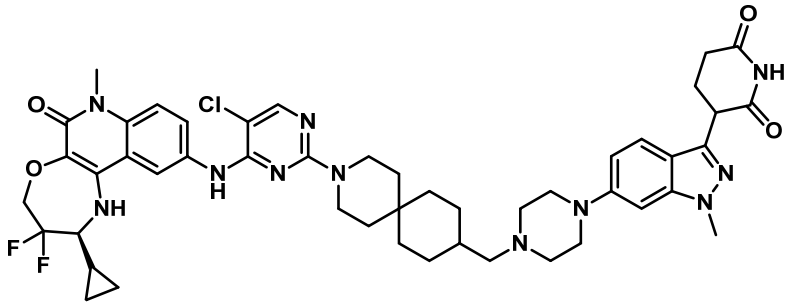
**Preparación de 3-(7-(7-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de clorhidrato de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (46.0 mg, 98.2 µmol) y 3-(1-metil-7-(7-(piperazin-1-ilmetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (59.1 mg, 118 µmol)

en DMSO (0.700 ml) se trató con DIEA (68.4 µl, 393 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(7-((4-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (21.6 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.59 – 4.36 (m, 4H), 4.31 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.52 – 3.42 (m, 3H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 4H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 3H), 1.52 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.59 – 0.48 (m, 2H), 0.40 – 0.27 (m, 1H). **LC-MS (ESI):** m/z = 896.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 147. 3-(6-(4-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 473a)**



**Preparación de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de clorhidrato de 9-formil-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (97.4 mg, 346 µmol) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (139 mg, 381 µmol) en DCM (2.00 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1.04 mmol) en porciones durante 2 minutos.

Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 ml) y después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO mínimo y se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa en columna (MeCN al 10-100 %-$H_2O$ [+ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (17.5 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 593.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (16.0 mg, 27.0 µmol) en DCM (1.00 ml) se trató con una solución 1:1 de TFA (1.00 ml) y DCM (1.00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en DCM. La mezcla se concentró nuevamente a presión reducida para obtener 3-(6-(4-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (26.6 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 493.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

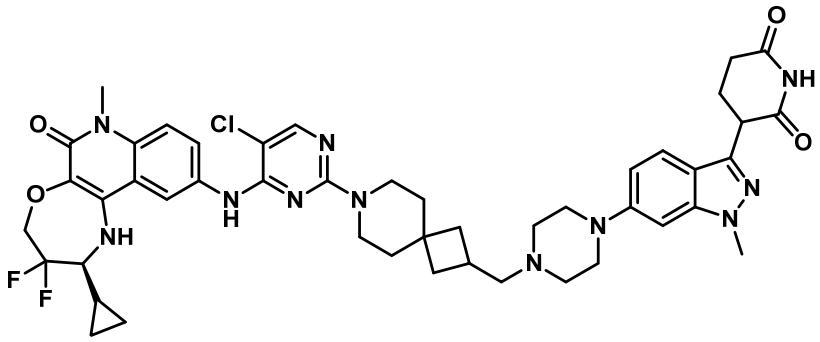
Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (27.0 mg, 57.7 µmol) y 3-(6-(4-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (26.6 mg, 28.0 µmol) en DMSO (1.00 ml) se trató con DIEA (34.2 µl, 196 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se

purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (7.7 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 20.3, 9.1 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.56 – 4.30 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 – 3.50 (m, 8H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 6H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 4H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.35 – 1.17 (m, 3H), 1.15 – 0.98 (m, 4H), 0.81 – 0.62 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.41 – 0.27 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 924.6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 148. 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 477a)**



**Preparación de 2-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 2-formil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (91.3 mg, 360 µmol) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (144 mg, 396 µmol) en DCM (2.00 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (229 mg, 1.08 mmol) en porciones durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de

reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos y después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces more con DCM, después la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO mínimo y se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa en columna (MeCN al 10-100 %-$H_2O$ [+ácido fórmico al 0.1 %]) para obtener 2-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (37.0 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 565.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 2-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (43.0 mg, 76.1 µmol) en DCM (1.00 ml) se trató con una solución 1:1 de TFA (1.00 ml, 13.0 mmol) y DCM (1.00 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM y la mezcla se concentró nuevamente a presión reducida para obtener 3-(6-(4-((7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (52.7 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 465.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

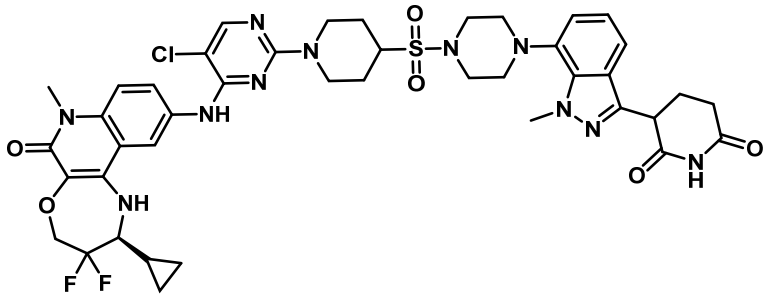
Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (52.3 mg, 112 µmol) y 3-(6-(4-((7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (52.7 mg, 76.1 µmol) en DMSO (1.00 ml) se trató con DIEA (69.2 µl, 397 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-

3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (28.5 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 5H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 5H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 3H), 1.55 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 5H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 1H), 0.57 – 0.45 (m, 2H), 0.43 – 0.29 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 896.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 149. 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 478a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (100 mg, 1 *equiv.*, 275 µmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 ml) se le añadieron 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85.8 mg, 1.1 *equiv.*, 302 µmol) y DIEA (107 mg, 144 µl, 3.0 *equiv.*, 825 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. Se añadió *terc*-butilo 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo adicional (85.8 mg, 1.1 *equiv.*, 302 µmol) y se continuó

agitando durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se eliminó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-20 % en diclorometano) para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 575.3 $[M+1]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl**

A una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 1 equiv, 87 µmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le añadió HCl (72.9 mg, 500 µl, 4.0 M, 23 *equiv.*, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (36 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC- MS (ESI):** m/z = 475.1 $[M+1]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

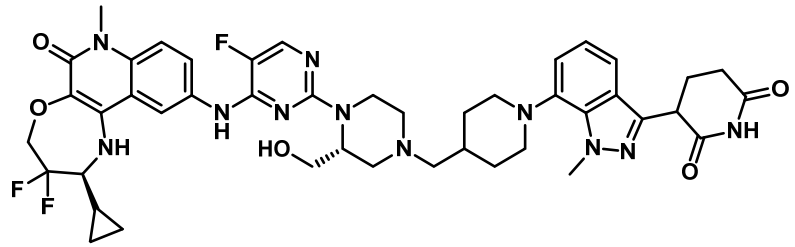
A una solución de 3-(1-metil-7-(4-(piperidin-4-ilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (36 mg, 1 equiv, 70 µmol) en DMSO (1.0 ml) se le añadieron (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (33 mg, 1 *equiv.*, 70 µmol) y DIEA (46 mg, 61 µl, 5.0 *equiv.*, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-

ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (23 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN** (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.88 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H, J=1.9, 9.1 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.24 (br d, 1H, J=1.8 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.67 (s a, 2H), 3.5-3.6 (m, 5H), 3.1-3.3 (m, 5H), 2.90 (t a, 2H, J=12.6 Hz), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.6-0.8 (m, 1H), 0.4-0.6 (m, 2H), 0.3-0.4 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 906.5 $[M+1]^+$

**Ejemplo 150. 3-(7-(4-(((*R*)-4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 484a)**



**Preparación de 3-(7-(4-(((*R*)-4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

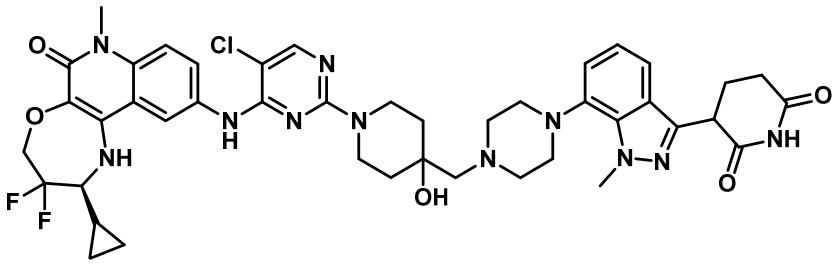
Preparada de manera similar al **Ejemplo 99**. 3-(7-(4-(((*R*)-4-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (8.7 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.55 – 4.47

(m, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 5H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.47 – 1.27 (m, 3H), 0.74 – 0.64 (m, 1H), 0.57 – 0.45 (m, 2H), 0.39 – 0.28 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 151: 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 489a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol, HCl (300 mg, 1 *equiv.*, 553 µmol) y 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (236 mg, 2 *equiv.*, 1.11 mmol) en EtOH (15 ml) se trató con $K_2CO_3$ (382 mg, 5 *equiv.*, 2.77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y se concentró para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (398 mg, 554 µmol, 100 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 719.6 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (398 mg, 1 *equiv.*, 554 µmol) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (150 mg, 20 % en peso, 0.386 *equiv.*, 214 µmol) en DMF (2 ml)/iPrOH (6 ml) a 50 °C se burbujeó con hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 18 horas. Se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (150 mg, 20 % en peso, 0.386 *equiv.*, 214 µmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con hidrógeno a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DMF (5 ml), EtOAc (50 ml) y iPrOH (10 ml). El filtrado resultante se concentró y se diluyó con DMF (2 ml) y iPrOH (6 ml). A esta solución se le añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (150 mg, 20 % en peso, 0.386 *equiv.*, 214 µmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con hidrógeno a 50 °C durante 30 minutos seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró y se purificó mediante FCC de fase inversa para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (136 mg, 252 µmol, 45.4 %).

**LC-MS (ESI):** m/z = 541.4 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, ácido fórmico (136 mg, 1 *equiv.*, 232 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl (169 mg, 1.16 ml, 4 molar, 20 *equiv.*, 4.64 mmol) (4 M en dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Los compuestos volátiles se retiraron en una corriente de nitrógeno y el sólido resultante se secó adicionalmente al vacío para obtener 3-(7-(4-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (102 mg, 232 µmol, 99.9 %) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 441.5 $[M+H]^+$

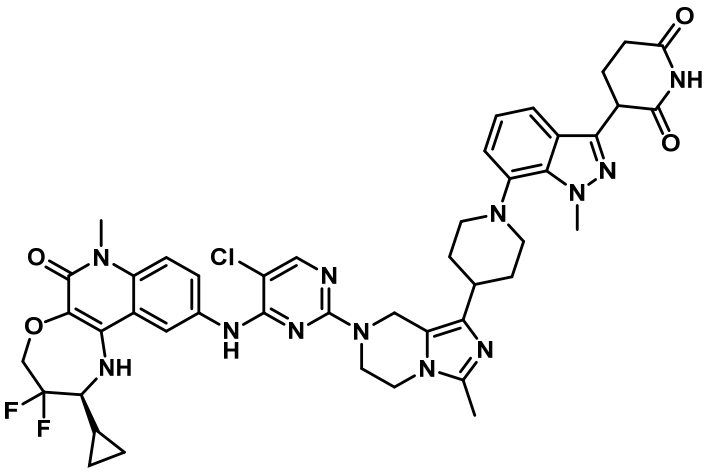
**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (81 mg, 1.5 *equiv.*, 0.17 mmol), 3-(7-(4-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (51 mg, 1.00 equiv, 0.12 mmol) y CsF (53 mg, 3.00 equiv, 0.35 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con DIEA (45 mg, 60 µl, 3.00 *equiv.*, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (41 mg, 47 µmol, 41 %).

**LC-MS (ESI):** m/z = 872.6 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 – 3.18 (m, 4H), 3.08 – 2.57 (m, 7H), 2.38 – 2.27 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 5H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 0.74 – 0.65 (m, 1H), 0.57 – 0.47 (m, 2H), 0.40 – 0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 152. 3-(7-(4-(7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 490a)**



**Preparación de 1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de clorhidrato de 3-metil-1-(piperidin-4-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 560 µmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (322 mg, 644 µmol) y RuPhos-Pd-G3 (46.9 mg, 56.0 µmol) en THF (3.00 ml) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min y después se trató con *terc*-butóxido de sodio (2.0 M, 1.12 ml, 2.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposar durante la noche. La mezcla de reacción se trató con ácido fórmico (84.6 µl, 2.24 mmol), se diluyó con DCM y se cargó en seco y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM al 0-20 %/MeOH) para obtener 1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (99 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 740.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de 1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (93.6 mg, 127 µmol) en THF (1.00 ml) y DMF (1.00 ml) se roció con $N_{2(g)}$

durante 5 minutos, se trató con $Pd(OH)_2$ sobre carbono (54.2 mg, 20 % en peso, 77.2 µmol) y después se roció con $H_{2(g)}$ durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó en una atmósfera de $H_{2(g)}$ durante 5 h. La mezcla de reacción se roció con $N_{2(g)}$ y se filtró a través de una capa de celite. El lecho de celite se aclaró con isopropanol/THF (1:1) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (13.4 mg).

**LC-MS (ESI):** m/z = 562.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 1-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il)-3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (13.4 mg, 23.9 µmol) en DCM (1.00 ml) se trató con TFA (0.500 ml, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(1-metil-7-(4-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.4 mg), que se usó tal cual sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 462.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (24.2 mg, 1.62 *equiv.*, 51.7 µmol), 3-(1-metil-7-(4-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (14.7 mg, 1.00 *equiv.*, 31.8 µmol) y CsF (14.5 mg, 3.00 *equiv.*, 95.5 µmol) en DMSO

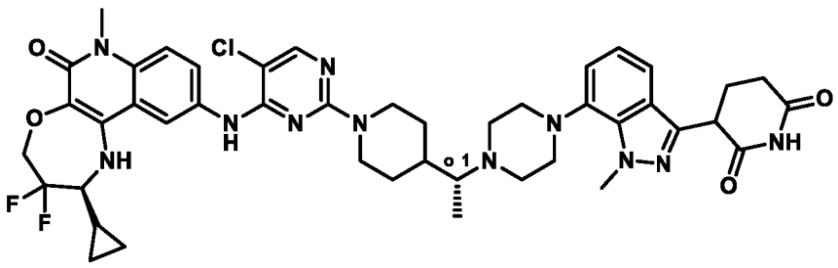
(0.700 ml) se trató con DIEA (16.5 mg, 22.2 µl, 4.00 *equiv.*, 127 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(7-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (9.6 mg).

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 2H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 4H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.75 (m, 2H), 3.61 – 3.38 (m, 3H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.71 – 2.58 (m, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 4H), 2.00 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.43 (m, 2H), 1.38 – 1.19 (m, 1H), 0.70 – 0.66 (m, 1H), 0.55 – 0.39 (m, 2H), 0.33 – 0.17 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 893.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 153: 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 499a)**



**Preparación de 4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de bencilo (20.0 g, 90.79 mmol) y 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (41.2 g, 181.59 mmol) en THF (400 ml) se le añadió Ti(O-iPr) (20.0 ml). La mezcla se agitó durante 1 h seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (3.83 g, 18.18 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con DCM (200.0 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (8 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 432.54 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

Se separaron estereoisómeros de 4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo mediante SFC para obtener (R)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.8 g) y (S)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.8 g) en forma de aceites.

**LC-MS (ESI):** m/z = 432.58 $[M+H]^+$

**LC-MS (ESI):** m/z = 432.32 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.8 g, 6.48 mmol) en THF (84 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C, $H_2$ (2.8 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción

se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 100 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 298.20 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 3.36 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.841 g, 1.68 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió carbonato de cesio (3.28 g, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió Pd-PEPPSI-iHept-Cl (0.16 g, 0.168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.71 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g, 0.976 mmol) en THF (28 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.7 g). La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-

il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.67 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.743 mmol) en DCM (6.0 ml) enfriada a 0 °C se añadió TFA (2.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (3 veces) para obtener 3-(1-metil-7-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.4 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.29 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

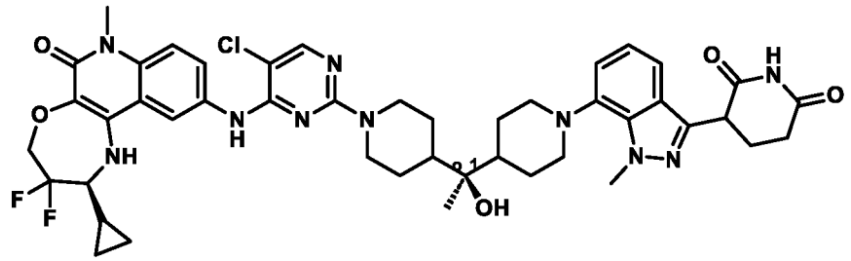
A una solución agitada de 3-(1-metil-7-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.342 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.171 mmol) en DMSO (4.5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.59 ml, 3.420 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a hielo picado y se agitó durante 30 min para precipitar un sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep., para obtener 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-

il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (49 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.46 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.89 (s, 1H), 8.98 (s a, 1H) 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 8H), 3.33-3.10 (m, 5H), 2.83 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H) 2.36-2.32 (m, 3H), 1.68 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.72-0.75 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H ), 0.40-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 154: 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 500b)**




**Preparación de 4-((piridin-2-iltio)carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de ácido 1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico (10.0 g, 37.98 mmol) y 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (9.2 g, 41.77 mmol) en MeCN

(200 ml) se le añadió trifenilfosfina (10.90 g, 41.77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para obtener 4-((piridin-2-iltio)carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un líquido de color amarillo (8.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 357.40 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 4-((piridin-2-iltio)carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (8.0 g, 22.44 mmol), 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (8.40 g, 22.44 mmol) y [2,2'-bipiridina]-4,4'-dicarboxilato de dimetilo (0.12 g, 0.45 mmol) en THF/DMA (160 ml, 1:1) se le añadieron $NiBr_2$(dme) (0.14 g, 0.45 mmol), $ZnCl_2$ (0.61 g, 4.48 mmol) y polvo fino de cinc (2.93 g, 44.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (8.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.62 $[M+22+H]^+$

**Preparación de 4-(piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de bencilo 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g, 13.93 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió TFA (30.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Después de eso, la capa acuosa se basificó (a pH = 12) mediante solución saturada de hidróxido de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase

orgánica se evaporó para obtener 4-(piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en bruto (4.0 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 331.18 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución agitada de 4-(piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.64 g, 7.99 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (2.0 g, 3.99 mmol) y $Cs_2CO_3$ (3.89 g, 11.99 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se desgasificó con $N_2$ durante 5 min. Posteriormente, se añadió Pd-PEPSI-iHEPT-Cl (0.19 g, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. Después de que se completara, la reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se evaporó para obtener un compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.8 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 750.68 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 2.66 mmol) en THF (60 ml) se le añadió cloruro de metil magnesio (3.0 M en dietil éter) (4.43 ml, 13.33 mmol) a -60 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se evaporó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 4-(1-(1-(3-

(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.8 g) en forma de un sólido de color blanco. Los estereoisómeros de 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo se separaron mediante SFC en (S)-4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

**LC-MS (ESI):** m/z = 766.67 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((R)-1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.6 g, 0.78 mmol) en THF (18.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (1.8 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó a presión de $H_2$ (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 3-(7-(4-((R)-1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

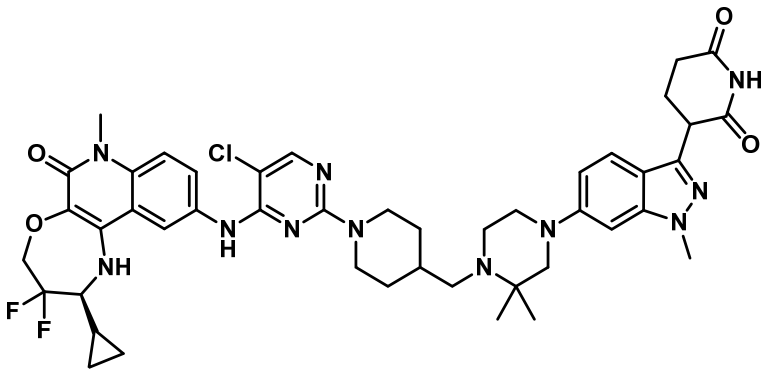
A una solución agitada de 3-(7-(4-((R)-1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil) piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.1 g, 0.22 mmol) y DIPEA

(0.4 ml, 2.20 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.051 g, 0.11 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (22.9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (s a, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.19 (s a, 1H), 4.60-4.21 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 5H), 2.36-2.17 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 5H), 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.51-0.52 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 885.51 $[M+H]^+$

**Ejemplo 155: 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 505a)**



**Preparación de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 4.66 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1.38 g, 5.60 mmol) en THF (10.0 ml ) se le añadieron ácido acético (0.20 ml, 4.66 mmol) y acetato de sodio anhidro (1.14 g, 13.99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2.96 g, 13.99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un producto puro (1.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de bencilo**

A una solución agitada de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4.48 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante trituración con dietil éter (20 ml) para obtener 4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.5 g) en forma de un sólido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 346.47 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.0 g, 2.89 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (0.72 g, 1.44 mmol) y $^t$BuONa (2 M en THF) (4.33 ml, 8.67 mmol)

en 1-4 dioxano (10 ml) se le añadió Ruphos-Pd-G3 (0.24 g, 0.28 mmol) en atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50-60 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.53 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 765.80 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.80 g, 1.04 mmol) en THF (24 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min seguido de la adición de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0.80 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar 3-(6-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) en forma de un sólido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.51 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

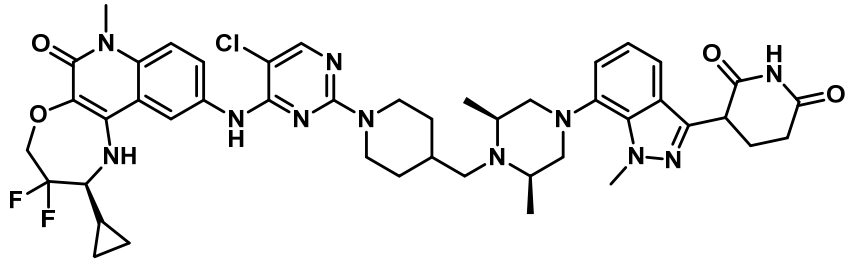
A una solución agitada de 3-(6-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.100 g, 0.221 mmol) y (S)-2-ciclo propil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.052 g, 0.110 mmol) en DMSO (2 ml) se

le añadió DIPEA (0.10 ml, 0.663 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.025 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** 12.80 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.46-4.37 (m, 5H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.17 (s a, 1H), 2.94 (s a, 2H), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H). 2.07-1.90 (s, 1H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.41-1.30 (s, 1H), 1.25-1.17 (m, 6H), 0.80-0.71 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.50 $[M+H]^+$

**Ejemplo 156: 3-(7-((3R,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 506a)**



**Preparación de (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato *terc*-butilo (3.0 g, 14.00 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4.15 g, 16.80 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió ácido acético (0.80 ml, 14.00 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A esta solución se le añadió $NaBH(OAc)_3$

(5.93 g, 18.50) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g) en forma de un líquido incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.61 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de (3S,5R)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 4.04 mmol) en THF (54 ml) se le añadió TFA (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró a presión reducida, se lavó con n-pentano y se secó al vacío para obtener 4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.2 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 346.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((2R,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.60 mmol), 4-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.12 g, 3.20 mmol) y carbonato de cesio (1.5 g, 4.8 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno gaseoso. A esta mezcla se le añadió Pd PEPSI iHeptCl (0.07 g, 0.08 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener

un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 4-(((2R,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color pardo (0.7 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 765.76 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((2R,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.70 g, 0.91 mmol) en THF (28 ml) y AcOH (0.70 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.70 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 3-(7-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo (0.22 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.48 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((3R,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

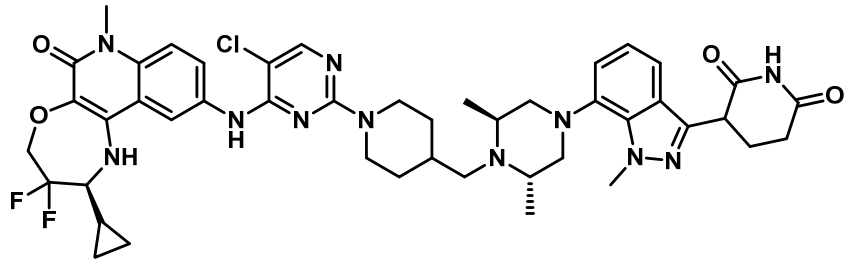
A una solución agitada de 3-(7-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.11 g, 0.24 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.09 mmol)) en DMSO (3.0 ml) se le añadió DIPEA (0.24 ml, 1.92 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. El sólido se filtró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante

HPLC prep. para obtener 3-(7-((3R,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.053 g).

**$^1$H RMN 400 MHz, DMSO-$d_6$** : δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.60 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.97-6.98 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.50-4.33 (m, 5H), 4.23 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 3.14 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 2.61-2.62 (m, 4H), 2.59-0.00 (m, 2H), 2.50-2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.30-2.31 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.42 (s 1H), 1.10-0.90 (m, 8H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.48 $[M+H]^+$

**Ejemplo 157: 3-(7-((3S,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 506b)**



**Preparación de (3S,5S)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato *terc*-butilo (3.0 g, 14.00 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4.15 g, 16.80 mmol) en THF (60 ml), se le añadió ácido acético (0.84 g, 14.00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (5.93 g, 18.50) a 0 °C. La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener (3S,5S)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g) en forma de un líquido incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((2S,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de (3S,5S)-4-((1-((benciloxi)carbonil) piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 4.04 mmol) en DCM (36 ml) se le añadió TFA (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano y se secó al vacío para obtener 4-(((2S,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.2 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 346.23 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((2S,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (0.80 g, 1.60 mmol), 4-(((2S,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.12 g, 3.20 mmol) y carbonato de cesio (1.5 g, 4.8 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió Pd PEPPSI iHeptCl (0.07 g, 0.08 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 4-(((2S,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-

il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color pardo (0.7 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 765.75 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((3S,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((2S,6S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.70 g, 0.91 mmol) en THF (28 ml) se le añadieron AcOH (0.70 ml) y $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.70 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 3-(7-((3S,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color pardo (0.22 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.47 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-((3S,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

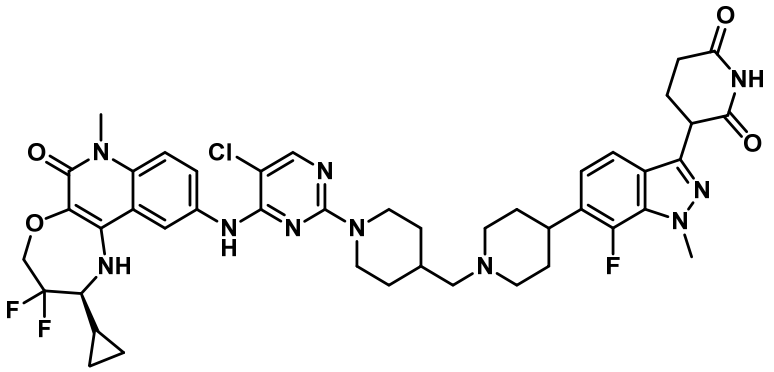
A una solución agitada de 3-(7-((3S,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.11 g, 0.24 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.09 mmol)) en DMSO (3.0 ml) se le añadió DIPEA (0.24 ml, 1.92 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el sólido se filtró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-((3S,5S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-

il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0.039 g).

**$^1$H RMN 400 MHz, DMSO-$d_6$**: δ 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.45-4.43 (m, 5H), 4.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 6H), 2.80 (q, *J* = Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 1.60 Hz, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 3H), 0.98-0.95 (m, 9H), 0.78-070 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.45 $[M+H]^+$

**Ejemplo 158: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 507a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol (0.30 g, 0.58 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.23 g, 0.75 mmol) en dioxano (3.0 ml) y agua (0.60 ml), se le añadió carbonato de cesio (0.566 g, 1.74 mmol). La mezcla se purgó con $N_2$ durante 15 min seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (0.03 g, 0.03 mmol) y xantPhos (0.033 g, 0.06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con

DCM (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0.30 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 621.60 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol and 6-(benciloxi)-5-(7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.48 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se le añadió TFA (2.40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener una mezcla en bruto de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol y 6-(benciloxi)-5-(7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (0.33 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido. La mezcla en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 521.50 $[M+H]^+$; m/z = 431.45 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de una mezcla de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol y 6-(benciloxi)-5-(7-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (0.33 g, 0.63) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.15 g, 0.70 mmol) en THF (16 ml) se le añadieron acetato de sodio (0.16 g, 1.90 mmol) y ácido acético (0.33 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de

triacetoxiborohidruro de sodio (0.40 g, 1.90 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto que se trituró con *n*-pentano para obtener una mezcla en bruto de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 628.61 $[M+H]^+$; m/z = 718.76 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de una mezcla de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.48 g, 0.67 mmol) en THF (81 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.48 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con THF al 30 %: DCM (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.29 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 542.84 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.290 g,

0.535 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió TFA (2.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(7-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.32 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 442.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

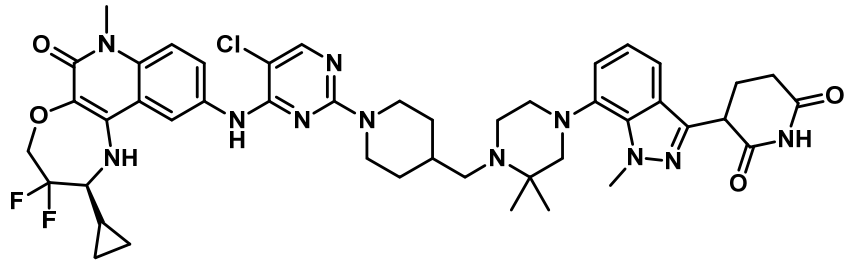
A una solución agitada de 3-(7-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.32 g, 0.73 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.22 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió DIPEA (3.20 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.06 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.92 (s, 1H), 8.89 (s a, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.21-6.95 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 5H), 4.12 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.14-1.2 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 2H), 0.36-0.34 (m,1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 873.46 $[M+H]^+$

**Ejemplo 159: 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 510a)**



**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Una solución agitada de 4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 5.78 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.44 g, 2.894 mmol) y solución de *terc*-butóxido de sodio en THF (8.68 ml, 7.367 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con $N_2$ durante 5 min. A esta mezcla se añadió Ruphos-Pd-G3 (0.485 g, 0.579 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50-60 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.70 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 765.68 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.50 g, 0.65 mmol) en THF (15 ml), se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.50 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó con presión de hidrógeno (80 Psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se recogió y se concentró para

obtener un producto en bruto que se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener 3-(7-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.47 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

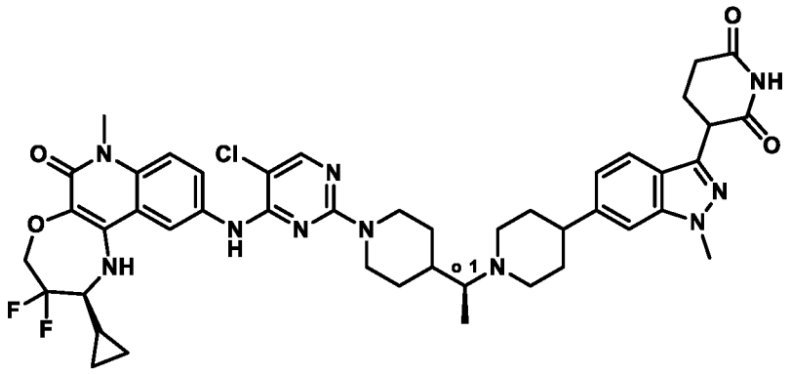
A una solución agitada de 3-(7-(3,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.100 g, 0.22 mmol) y (S)-2-ciclo propil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.052 g, 0.11 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió DIPEA (0.118 ml, 0.663 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.025 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 8H), 3.60 (s, 3H). 3.31-3.25 (m, 2H) 2.77-260 (m, 8H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.37 (s a, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.62 (s a, 1H), 1.33 (s a, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.07 (s a, 7H), 0.95-0.70 (m, 1H), 0.65-0.48 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.48 $[M+H]^+$

**Ejemplo 160: 3-(6-(1-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(1-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**
**(Compuesto 522a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.00 g 9.99 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3.70 g, 11.98 mmol) y carbonato de cesio (9.76 g, 29.97 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (100 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.45 g, 0.49 mmol) y XantPhos (0.57 g, 0.99 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 90 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido**.**

**LC-MS (ESI):** m/z = 603.54 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g, 8.29 mmol)) en

DCM (150 ml) enfriada a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con dietil éter para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con *n*-pentano para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol en forma de un semisólido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 503.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (4.00 g, 7.95 mmol) y 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.61 g, 15.91 mmol) en etanol (80 ml) se le añadieron isopropóxido de titanio(IV) (4.0 ml) y tamices moleculares de 4 A° (2.0 g, 50 %p/p). La mezcla se agitó a 70 °C durante 48 h. A esta mezcla se le añadió cianoborohidruro de sodio (1.49 g, 23.85 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 10 % en DCM) para obtener 4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z =714.60 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de 4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se separaron mediante SFC para obtener (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-

1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.170 g) y (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.650 g) en forma de semisólidos.

**Preparación de 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.17 g, 0.23 mmol) en THF (6.8 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.170 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con un exceso de THF al 20 % en DCM(50 ml). El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.150 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

**LC-MS (ESI):** m/z =538.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.62 mmol)) en DCM (20.0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (5.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con dietil éter para obtener el producto en bruto que se lavó con *n*-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(1-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.150 g) en forma de un semisólido.

**LC-MS (ESI):** m/z =438.51 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-**

**il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(1-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

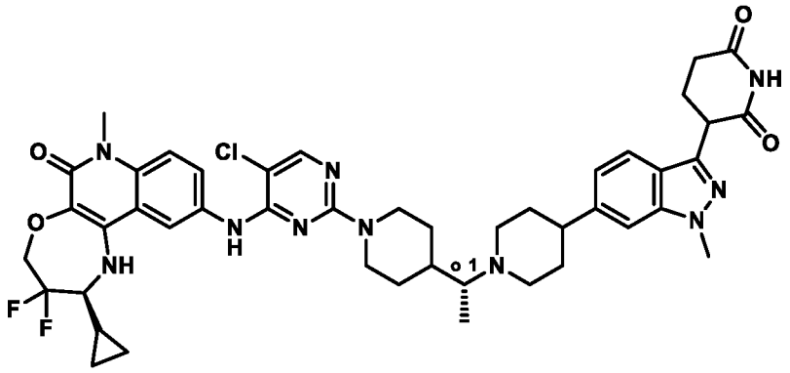
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.150 g, 0.34 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.21 g, 1.72 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.64 g, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se agitó durante 5 min. El sólido precipitado se filtró, se secó al vacío y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(1-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (6.8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.51 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$):**δ 10.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.53-4.32 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.633.56 (m, 5H), 3.23-3.01 (m, 5H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 6H), 0.73-0.71 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 161: 3-(6-(1-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(1-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 522b)**



**Preparación de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.51 mmol) en THF (13.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.6 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con un exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color pardo (0.52 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z=538.21 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g, 1.18 mmol)) en DCM (10.4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (2.6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida y se codestiló con dietil éter para obtener un producto en bruto que se lavó con *n*-pentano para obtener 3-(1-metil-6-(1-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g) en forma de un semisólido.

**LC-MS (ESI):** m/z =438.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(1-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.50 g, 1.14 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.21 g, 0.45 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.73 g, 5.7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(1-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (16.8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

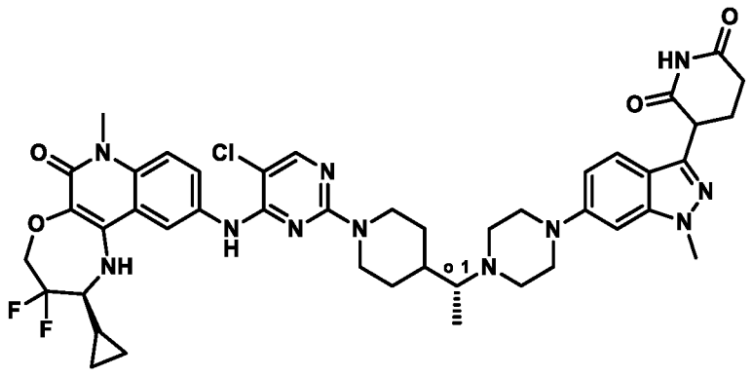
**LC-MS (ESI):** m/z =869.43 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6)**: δ 10.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.50-4.30 (m, 5H),

3.97 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.35 (s a, 1H), 2.76-2.56 (m, 8H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 6H), 1.02-0.90 (m, 5H), 0.73-0.71 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 162: 3-(6-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 523a)**



**Preparación de (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0.95 g, 2.2 mmol) en THF (47.5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.95 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF. Los disolventes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para obtener (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 298.20 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (R)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 2.01 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.01 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0.58 g, 6.05 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadieron RuPhos (0.09 g, 0.20 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (0.08 g, 0.10 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.64 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.34 mmol) en THF (21 ml) se le añadió Pd $(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.25 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con THF (50 ml) y se concentró. El producto en bruto se lavó con n-pentano (100 ml) y se secó para obtener 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.37 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.46 mmol) en DCM (2.5 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1.25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano (10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.24 g) en forma de un sólido de color gris.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.53 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

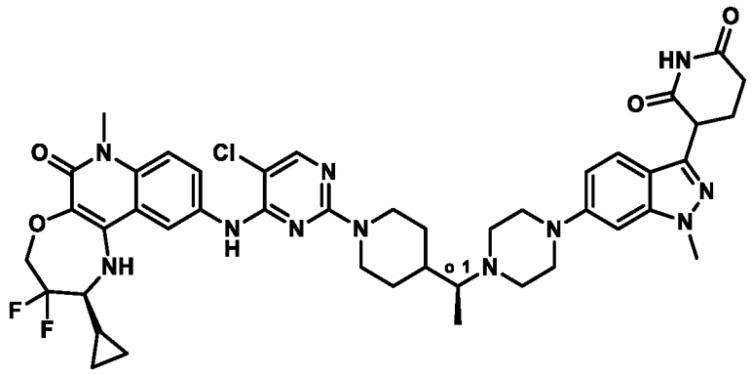
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.24 g, 0.54 mmol) en DMSO (2.4 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2.4 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.128 g, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((R)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-((R*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.108 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.38 $[M+H]^+$

**$^1$HNMR** (**400 MHz, DMSO-d$_6$**): δ 10.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, 10.40, 8.80 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.60-4.31 (m, 4H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (s a, 6H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.70-1.61(m,1H), 1.60-1.51 (m, 1H),1.40-1.30 (m,1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.63-0.50 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 163: 3-(6-(4-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (Compuesto 523b)**



**Preparación de (S)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0.95 g, 2.2 mmol) en THF (47.5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.95 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF. Los

disolventes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para obtener (S)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 298.27 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil -1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de (S)-4-(1-(piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 2.01 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 2.01 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0.58 g, 6.05 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó con argón durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadió RuPhos-Pd-G3 (0.08 g, 0.10 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 717.37 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil -1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.34 mmol) en THF (21 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (0.25 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con THF (50 ml) y se concentró totalmente. El producto en bruto se lavó con n-pentano (100 ml) y se secó para obtener 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato

de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 539.51 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.46 mmol) en DCM (2.5 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1.25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(4-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color gris.

**LC-MS (ESI):** m/z = 439.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

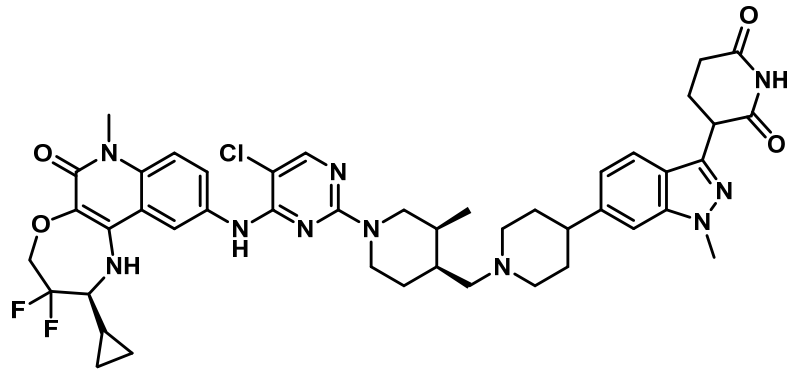
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-((S)-1-(piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g, 0.34 mmol) en DMSO (1.5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (1.5 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.06 g, 0.13 mmol). La mezcla y se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((S)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-((S*)-1-(1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-

difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.011 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 870.46 $[M+H]^+$

**$^1$HNMR** (**400 MHz, DMSO-d$_6$**): δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s a, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 10.4, 8.8 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.2, 8.80 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.48-4.29 (m, 3H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (s a, 3H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.15-2.0 (m,1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.09-0.89 (m, 6H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 164: 3-(6-(1-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 525a)**




**Preparación de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de ácido (3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.45 g, 1.85 mmol) y clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (0.60 g, 1.11 mmol en DMF (9.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.95 ml, 5.56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min seguido de

la adición de HATU (1.05 g, 2.78 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 728.75 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 0.82 mmol)) en DCM (12.0 ml) se le añadió $LiAlH_4$ 2 M en THF (0.90 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 714.41 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 0.77 mmol) en THF (33 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.55 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a presión de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF (200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.41 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.74 mmol) en DCM (8.0 ml) se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se trituró con dietil éter (20 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.27 $[M+H]^+$

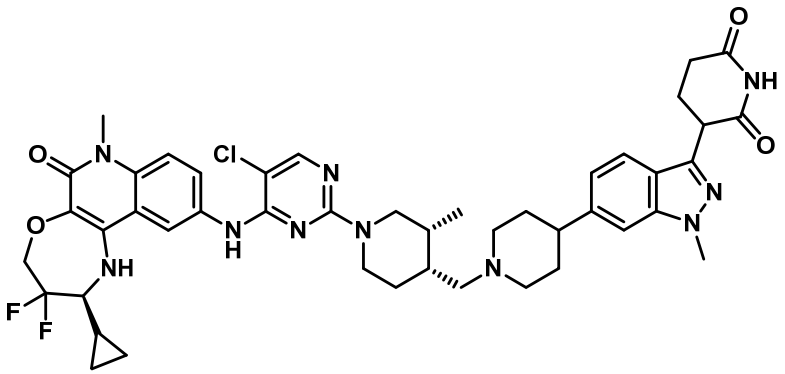
**Preparación de 3-(6-(1-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g, 0.91 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.27 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.78 ml, 4.58 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y el precipitado formado de este modo se filtró y se secó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.080 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.39 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.42-4.30 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.02 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.01-1.98 (m, 9H), 1.75-1.73 (m, 4H), 1.50-1.29 (m, 3H), 0.76-0.74 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 1H).

**Ejemplo 165: 3-(6-(1-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 525b)**



**Preparación de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol.) y ácido (3R,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.38 g, 1.59 mmol.) en DMF (10.0 ml) se le añadió DIPEA (1.73 ml, 9.94 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, seguido de la adición de HATU (1.36 g, 3.58 mmol.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 728.73 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 1.51 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió $LiAlH_4$ 2 M en THF (3.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 714.38 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 1.68 mmol) en THF (240 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (2.36 g, 16.80 mmol). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 20 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.66 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 2.28 mmol) en DCM (20.0 ml) se le añadió TFA (5.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.8 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.46 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

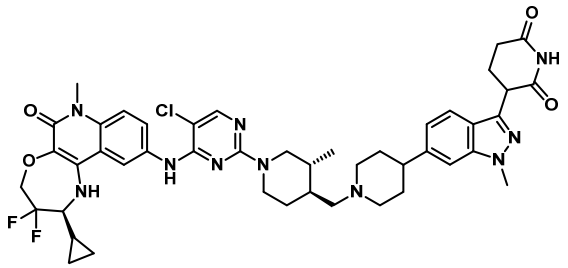
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.8 g, 1.82 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.17 g, 0.36 mmol) en DMSO (8.0 ml) se le añadió DIPEA (1.5 ml, 9.14 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.067 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.53 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.46-4.30 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 5H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.18-2.17 (m, 3H), 2.01-

1.92 (m, 4H), 1.78 (s a, 4H), 1.40-1.35 (m, 1H), 0.76-0.73 (m, 4H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 1H).

**Ejemplo 166: 3-(6-(1-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 525c)**



**Preparación de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de clorhidrato de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (0.7 g, 1.29 mmol) y ácido (3R,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.25 g, 1.03 mmol) en DMF (14.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.13 ml, 6.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min seguido de la adición de HATU (0.88 g, 2.33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 728.75 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.68 mmol)) en DCM (10.0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió $LiAlH_4$ 2 M en THF (0.75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 714.78 $[M+H]^+$

**Preparación de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 0.70 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.5 g). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (20 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con THF (200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.48 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.74 mmol) en DCM (4.0 ml) se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (15 ml) y se secó para

obtener 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.39 $[M+H]^+$

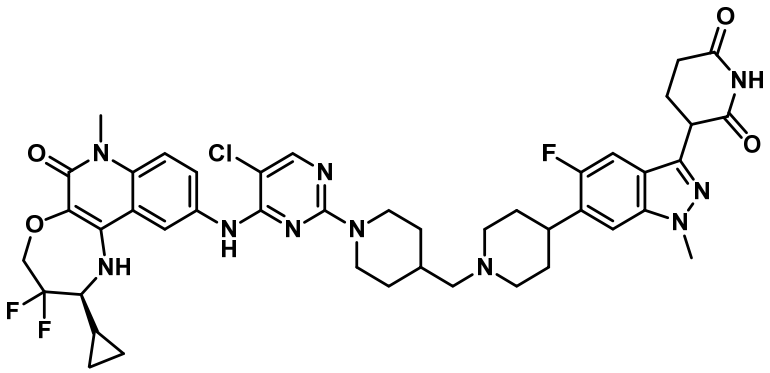
**Preparación de 3-(6-(1-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-(((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.79 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.11 g, 0.23 mmol) en DMSO (7.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.69 ml, 3.99 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y el precipitado sólido se filtró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-(((3R,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.080 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.49 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.20 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.20-3.10 (a, 3H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.60-2.61 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 6H), 1.35-1.24 (m, 4H), 1.01-1.00 (m, 1H), 0.87-0.88 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.71-0.70 (m, 3H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 167: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 531a)**



**Preparación de 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol**

A una solución agitada de 4-bromo-2,5-difluorobenzaldehído (5.00 g, 22.62 mmol) en DME (50 ml), se le añadieron clorhidrato de metoxiamina (2.00 g, 23.98 mmol) y carbonato de potasio (3.00 g, 21.72 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DME (100 ml) y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de acetato de etilo (100 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Se añadió monohidrato de hidrazina, 98+% (12.5 ml) en DME (50 ml) al producto en bruto anterior y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol (1.30 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 214.85 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol**

A una solución agitada de 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol (1.30 g, 6.05 mmol) en THF (25 ml), se le añadieron yodo (3.07 g, 12.09 mmol) e hidróxido de potasio (1.70 g, 30.23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano para obtener 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (0.90 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 340.84 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol**

A una solución agitada de 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1H-indazol (0.90 g, 2.64 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron *terc*-butóxido de potasio (0.89 g, 7.92 mmol) y yodometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo) para obtener 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol en forma de un sólido de color blanquecino (0.45 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 354.84 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indazol**

A una solución agitada de 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol (0.45 g, 1.27 mmol) y ácido (2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)borónico (0.51 g, 1.52 mmol) en dioxano (9 ml) y agua (0.90 ml) se le añadió $K_3PO_4$ (0.81 g, 3.80 mmol). La mezcla se purgó con $N_2$ durante 15 min seguido de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 g, 0.13 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo pálido (0.45 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 520.35 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indazol (0.45 g, 0.87 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.27 g, 0.87 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0.90 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.85 g, 2.60 mmol). La

mezcla se purgó con $N_2$ durante 15 min seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (0.04 g, 0.04 mmol) y xantphos (0.05 g, 0.09 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0.40 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 621.58 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-(benciloxi)-5-(5-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.64 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se le añadió TFA (3.20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 6-(benciloxi)-5-(5-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol en bruto en forma de un semisólido de color pardo pálido (0.45 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 431.12 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(benciloxi)-5-(5-fluoro-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (0.45 g, 1.04 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.24 g, 1.15 mmol) en THF (16 ml) se le añadieron acetato de sodio (0.26 g, 3.14 mmol) y ácido acético (0.45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.66 g, 3.14 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua

(50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano para obtener 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0.50 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 718.33 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.64 mmol) en THF (80 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.40 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con THF al 30 %: DCM (300 ml), y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.23 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 542.65 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(5-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.23 g, 0.42 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1.84 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(5-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 442.47 $[M+H]^+$

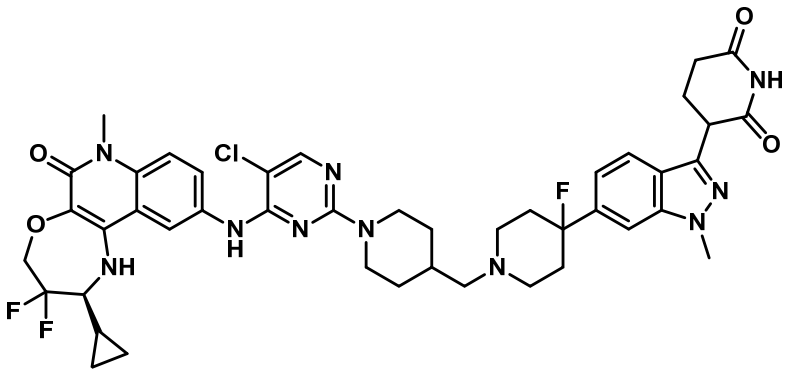
**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(5-fluoro-1-metil-6-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.56 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.17 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió DIPEA (2.50 ml). La mezcla se calentó y se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.038 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.89 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.20-6.86 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.62-3.60 (a, 4H), 3.26-3.15 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 6H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.32-0.30 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 873.41 $[M+H]^+$

**Ejemplo 168: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 533a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.0 g, 9.992 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3.70 g, 11.991 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (9.76 g, 29.976 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de la adición de Pd2(dba)3 (0.45 g, 0.500 mmol) y xantphos (0.57 g, 0.999 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 603.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 4.97 mmol) en alcohol isopropílico (24.0 ml) y diclorometano (6.0 ml) se le añadieron tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato) manganeso(III) (0.150 g, 0.249 mmol) y fenilsilano

(1.857 ml, 14.93 mmol) a 0 °C en una atmósfera de oxígeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 621.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 3.22 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (4.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano (10.0 ml) y se secó para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol (1.5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 521.34 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol (1.5 g, 2.88 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.73 g, 3.45 mmol) en THF (15.00 ml) se le añadieron ácido acético (0.16 ml, 2.88 mmol), acetato de sodio anhidro (0.71 g, 8.64 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.83 g, 8.64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30.0 ml) y se extrajo con DCM (50.0 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (20.0 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al

80 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 628.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A la solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(1.4 g, 1.95 mmol) en THF (28.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (1.4 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 100 %) para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.93 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 540.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.93 g, 1.72 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (10.0 ml) para obtener 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 440.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro [1,4]oxazepino [2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (0.24 ml, 1.82 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se filtró para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (10.0 ml) para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.15 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 871.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

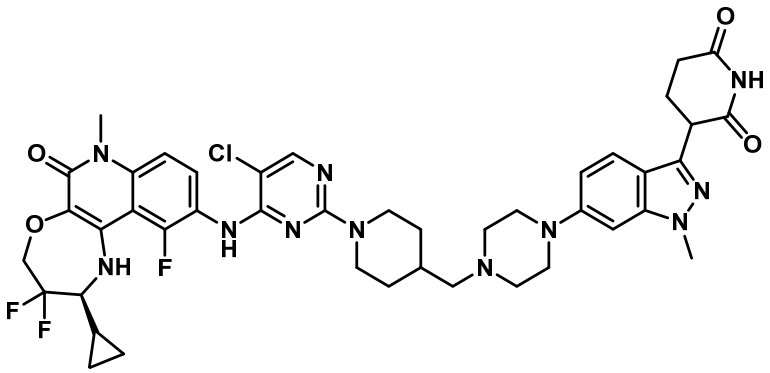
A una solución agitada de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.300 g, 0.344 mmol) en DCM (3.0 ml) a 0 °C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0.083 g, 0.516 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 873.37 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN 400 MHz, DMSO-$d_6$**: δ 10.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.20, 14.80 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50-4.38 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.57 (s, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.62-2.50 (m, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 169: 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

**(Compuesto 536a)**



**Preparación de (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona**

A una solución de (2S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (0.2 g, 532.24 µmol, HCl) en DMF (3 ml) se le añadieron DIEA (206.36 mg, 1.60 mmol, 278.12 µl) y 2,4,5-tricloropirimidina (126.91 mg, 691.91 µmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (10 ml × 2), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 1/3) para obtener (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (0.2 g, 352.27 µmol) en forma de un sólido de

color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 486.1 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-[[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1 g, 2.75 mmol, HCl) en DCM (1.2 ml) se le añadieron AcOH (16.51 mg, 274.85 µmol, 15.73 µl) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (879.26 mg, 4.12 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.17 g, 5.50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con DCM 60 ml (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH = 15/1 a 10/1) para obtener 4-[[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1.71 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 525.3 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-[1-metil-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

A una solución de 4-[[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 571.81 µmol) en dioxano (0.5 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 142.95 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM para obtener 3-[1-metil-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (0.15 g, 353.33 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 425.3 $[M+H]^+$

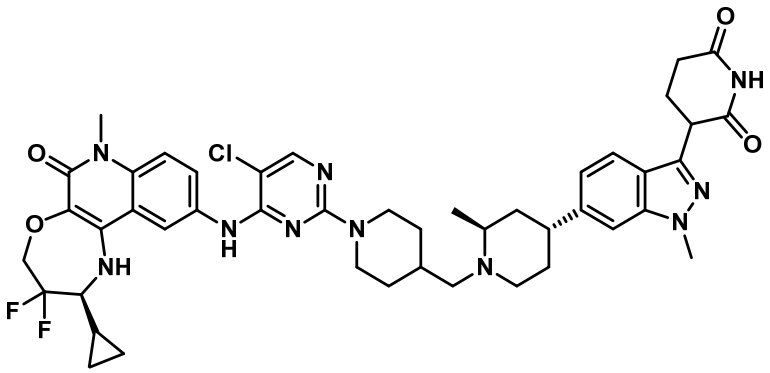
**Preparación de 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-[1-metil-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (0.05 g, 117.78 µmol) y (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (57.27 mg, 117.78 µmol) en DMSO (1 ml) se le añadió $Et_3N$ (47.67 mg, 471.10 µmol, 65.57 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 3-[6-[4-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (9.64 mg, 10.76 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$ )** δ = 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 0.36H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.49 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.85 - 5.62 (m, 1H), 4.54 - 4.18 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.20 (d, J = 1.6 Hz, 5H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 4H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 1.39 - 1.20 (m, 2H), 1.06 - 0.89 (m, 3H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.60 - 0.48 (m, 3H), 0.44 - 0.31 (m, 1H)

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.0 $[M+H]^+$

**Ejemplo 170: 3-[6-[(2S,4R)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 538a)**




**Preparación de (2S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S)-2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 23.4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió gota a gota $NaBH_4$ (1.33 g, 35.2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NH_4Cl$ (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo 120 ml (40 ml × 3), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~30 %/éter de petróleo) para proporcionar (2S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 23.2 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 260.4 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.26 (dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Preparación de (2S)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de $I_2$ (3.68 g, 14.5 mmol, 2.92 ml) en DCE (30.0 ml) se le añadió gota a gota $PPh_3$ (4.12 g, 15.7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 h y después se añadieron imidazol (1.23 g, 18.1 mmol) y (2S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.60 g, 12.1 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NH_4Cl$ (10 ml), se extrajo con DCM (90 ml), se secó durante $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~10 %/éter de petróleo) para proporcionar (2S)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.40 g, 6.86 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 269.9 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, metanol-$d_4$) δ = 4.47 (td, *J* = 4.4, 15.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.37 -

1.34 (m, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

**Preparación de (2S,4R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A un vial de 15 ml equipado con a barra de agitación se le añadieron 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (2 g, 4 mmol), (2S)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.60 g, 7.99 mmol), TTMSS (994 mg, 4 mmol, 1.23 ml), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (44.9 mg, 40 µmol), $NiCl_2$.dtbbpy (23.9 mg, 60 µmol) y $Na_2CO_3$ (848 mg, 7.99 mmol) en DME (20 ml). El vial se cerró herméticamente y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED de 10 W de color azul (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (90 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~30 %/éter de petróleo) para proporcionar (2S,4R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.40 g, 2.19 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 619.3 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, metanol-$d_4$) δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (dq, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 8H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz,3H)

**Preparación de (2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*- butilo**

A una solución de (2S,4R)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 485 µmol, 1 equiv.) en $CF_3CH_2OH$ (3 ml) se le añadieron Pd/C (516 mg, 485 µmol, pureza del 10 %) y $Pd(OH)_2$ (341 mg, 485 µmol, pureza del 20 %). La mezcla se agitó a 25 °C

durante 12 horas en una atmósfera de $H_2$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.2 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de (2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*- butilo (200 mg, 454 µmol) en HCl/dioxano (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (0.2 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de 4-[[(2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (200 mg, 588 µmol) en DCM (2 ml) se le añadieron gota a gota AcOH (3.53 mg, 58.8 µmol, 3.36 µl) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (188 mg, 882 µmol) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (187 mg, 882 µmol) gota a gota a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con DCM (60 ml), se secó durante $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~30 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-[[(2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 186 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.3 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 12.51 - 12.09 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m,

2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 2.94 (m, 4H), 2.89 - 2.63 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.23 (m, 2H)

**Preparación de 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-[[(2S,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 205 µmol) en DCM (0.5 ml) y TFA (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de 3-[6-[(2S,4R)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

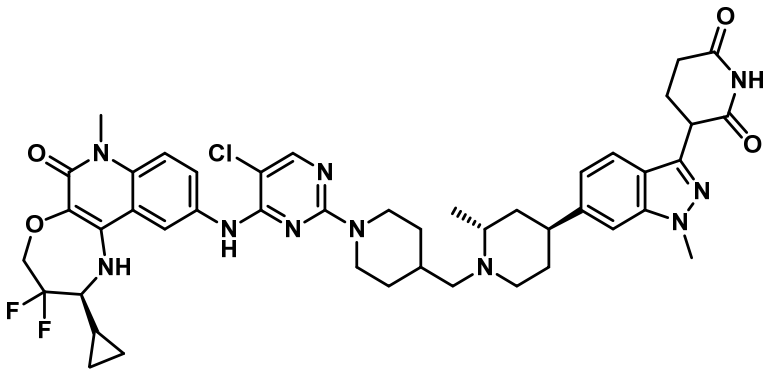
A una solución de 3-[1-metil-6-[(2S,4R)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (0.1 g, 229 µmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron TEA (92.5 mg, 914 µmol, 127 µl) y (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (85.6 mg, 183 µmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $H_2O$ (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (60 ml), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-[6-[(2S,4R)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (29.2 mg, 32.6 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.6 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 3H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.54 (m, 7H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 0.77 - 0.66 (m, 1H), 0.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).

**Ejemplo 171: 3-[6-[(2*R*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 538b)**



**Preparación de (2*R*)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2*R*)-2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 46.89 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió $NaBH_4$ (2.66 g, 70.33 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NH_4Cl$ (300 ml) a 25 °C, se diluyó con $H_2O$ (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1 a 20/1) para obtener (2*R*)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 19.97 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 142.1 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 4.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (m, J = 3.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57(m, 1H), 1.65 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

**Preparación de (2*R*)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de $I_2$ (7.07 g, 27.87 mmol, 5.61 ml) y $PPh_3$ (7.92 g, 30.19 mmol) en DCE (15 ml) a 0 °C se agitó durante 90 min. A esta mezcla se le añadieron imidazol (2.37 g, 34.84 mmol) y (2*R*)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 23.22 mmol) en DCE (15 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 5/1) para proporcionar (2*R*)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.68 g, 7.58 mmol) en forma de un aceite incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 269.9 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$ )δ = 5.64 (s, 2H), 4.61 (tt, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.64 (d, J =13.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.6 Hz, 18H), 1.10 (dd, J =2.0, 6.8 Hz, 5H).

**Preparación de (2R,4S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2*R*)-4-yodo-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 6.15 mmol), 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (3.08 g, 6.15 mmol), $Na_2CO_3$ (1.30 g, 12.30 mmol), TTMSS (1.53 g, 6.15 mmol, 1.90 ml), bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+); hexafluorofosfato de 4-*terc*-butil-2-(4-*terc*-butil-2-piridil)piridina (69.00 mg, 61.50 µmol) y 4-*terc*-butil-2-(4-*terc* butil-2-piridil)piridina dicloro níquel (36.72 mg, 92.26 µmol) en DME (20 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para proporcionar (2R,4S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 1.92 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 619.5 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 5H),7.31 - 7.26 (m, 3H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 4H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.03 (s, 3H),4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.04 (t a, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (dq, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.42 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.21 (s, 3H).

**Preparación de (2*R*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2R,4S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (555.56 mg, 808.06 µmol), Pd/C (859.94 mg, 808.06 µmol, pureza del 10 %),y $Pd(OH)_2$ (567.42 mg, 808.06 µmol, pureza del 20 %) en $CF_3CH_2OH$ (5 ml) se desgasificó y se purgó con $H_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de $H_2$. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 25/1) para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 715.04 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 441.2 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.59 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H),1.42 (s, 9H), 1.20 (d, J = 8.8 Hz, 3H)

**Preparación de 4-[[(2*R*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-[1-metil-6-[(2*R*,4*S*)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (200 mg, 587.51 µmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (187.95 mg, 881.27 µmol) en DCM (3 ml) se le añadió AcOH (3.53 mg, 58.75 µmol, 3.36 µl) y $NaBH(OAc)_3$ (186.78 mg, 881.27 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM: MeOH = 50: 50) para proporcionar 4-[[(2*R*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 360.80 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.3 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.91 - 10.85 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 5H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H),1.41 - 1.34 (s, 9H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 3H).

**Preparación de 3-[1-metil-6-[(2*R*, 4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-[[(2*R*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 371.96 µmol) en TFA (1 ml) /DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[(2*R*, 4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-[6-[(2*R*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-**

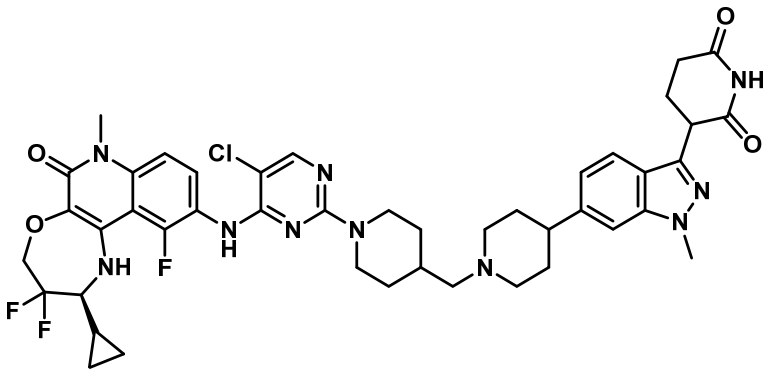
**il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-[1-metil-6-[(2*R*, 4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, 228.53 µmol) y (2*S*)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona (85.61 mg, 182.83 µmol) en DMSO (2 ml) se le añadió TEA (92.50 mg, 914.13 µmol, 127.23 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-[6-[(2*R*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (10 mg, 10.93 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 869.5 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 3.12 - 3.12 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 7H), 1.32 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 1H), 1.02 - 1.02 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 5H), 0.74 - 0.67 (m, 1H), 0.57 - 0.47 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 1H)

**Ejemplo 172: 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 539a)**



**Preparación de 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

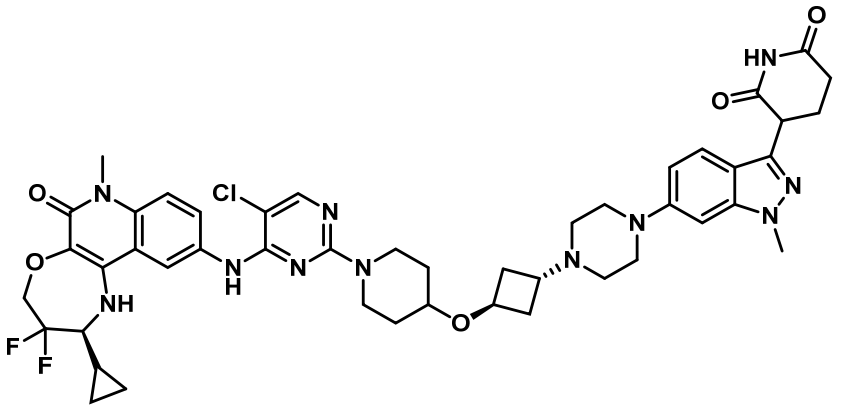
A una solución de 3-[1-metil-6-[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, 236.10 µmol) y (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (91.85 mg, 188.88 µmol) en DMSO (1 ml) se le añadió TEA (95.56 mg, 944.40 µmol, 131.45 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-[6-[1-[[1-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (59.44 mg, 66.58 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 6873.4 $[M + H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_4$) δ = 8.08 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 5H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 2.96 (m, 7H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.10 (m, 6H), 1.87 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 3H), 0.88 - 0.75 (m, 1H), 0.73 - 0.58 (m, 2H), 0.44 - 0.27 (m, 1H).

**Ejemplo 173: 3-(6-(4-((1r,3r)-3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-**

**il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 547a)**



**Preparación de 4-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1r,3r)-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi) ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1.7 g, 3.58 mmol) en THF (68 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (2.01 g, 14.35 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 340.33$[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 1.99 mmol) y 4-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.14 g, 3.38 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0.66 g, 5.97 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 minutos seguido de la adición de bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (0.10 g, 0.19 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se extrajo con acetato

de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 10 % en DCM) para obtener 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 759.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.31 mmol) en THF (40 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.74 g, 5.27 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró a través de una capa de celite y se lavó con un exceso de THF al 20 % en DCM. El filtrado se recogió y se concentró para obtener 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g) en forma de un semisólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 581.77 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(4-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 1.29 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (0.69 g, 2.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (5 ml). El sólido se secó para obtener 3-(1-metil-6-(4-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.6 g, en bruto) en forma de un semisólido de color negro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 481.49 $[M+H]^+$

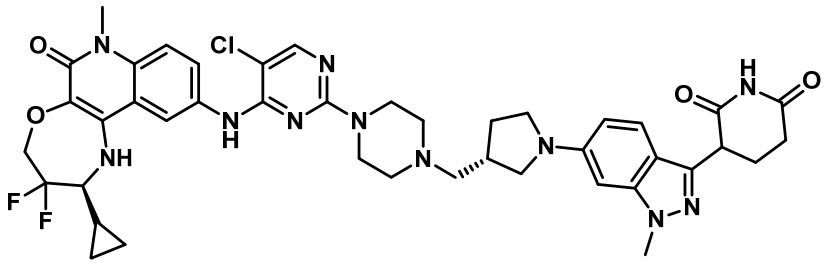
**Preparación de 3-(6-(4-((1r,3r)-3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(4-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 0.20 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.89 ml, 4.99 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1r,3r)-3-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.0378 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI)**: m/z = 912.38 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.86 (s, 1H), 9.69 (s a, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (dd, $J_1$ = 1.60 Hz, $J_2$ = 9.20 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.21-6.96 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.47-4.20 (m, 3H), 4.04-3.88 (m, 6H), 3.57 (s, 4H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.22-3.03 (m, 3H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 6H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 3H), 0.75-0.69 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 174: 3-(6-((S)-3-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 548a)**



**Preparación de (R)-pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo**

A una solución agitada de ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (5.0 g, 23.22 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió $H_2SO_4$ conc. gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para obtener (R)-pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo (5.0 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 252.24 $[M+23]^+$

**Preparación de (R)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo**

A una solución agitada de (R)-pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilio (5.0 g, 21.80 mmol) en DCM (10.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (5.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (30 ml) para obtener (R)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (4.1 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 130.03 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo**

Una solución de (R)-pirrolidin-3-carboxilato fe metilo (3.0 g, 23.2 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.8 g, 11.6 mmol) y carbonato de cesio (22.6 g, 69.6 mmol) en dioxano (60 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. A esta mezcla se añadió Ruphos Pd $G_3$ (0.9 g, 1.1 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través

de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1.3 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 549.54 $[M+H]^+$

**Preparación de ácido (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxílico**

A una solución agitada de (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1.3 g, 2.36 mmol) en THF (13 ml) y $H_2O$ (6.5 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (0.5 g, 11.8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener ácido (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxílico (1.2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 535.41 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de ácido (R)-1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carboxílico (1.10 g, 2.05 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.38 g, 2.05 mmol) en DMF (22.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.07 ml, 6.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min seguido de la adición de HATU (1.16 g, 3.07 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se filtró y se secó para obtener (R)-4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.24 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 703.50 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.22 g, 1.73 mmol) en THF (24.4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió dimetil sulfuro de borano (puro) (12.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se sometió a reflujo a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.9 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 689.67$[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((3S)-1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.86 g, 1.24 mmol) en DMF (25.8 ml) y ACOH (0.86 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (1.72 g). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (20 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF (200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-(((3S)-1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 511.26 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-((S)-3-(piperazin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((3S)-1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g,

1.17 mmol) en DCM (6.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (15 ml) para obtener 3-(1-metil-6-((S)-3-(piperazin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.5 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 411.37 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((S)-3-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

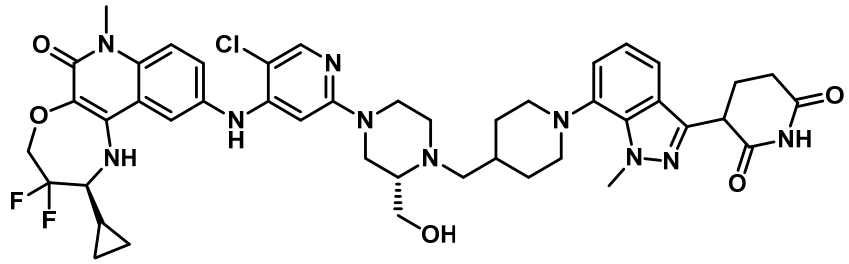
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-((S)-3-(piperazin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.25 g, 0.60 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol) en DMSO (5.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.53 ml, 3.04 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml). El sólido resultante se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((S)-3-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.06 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 842.71 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.40 (m, 10H), 3.10-3.03 (a, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.65 (a, 3H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.36 (a, 3H), 0.75-0.67 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 1H).

**Ejemplo 175: 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-**

**il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 549a)**



**Preparación de 7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (3.50 g, 6.99 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (2.74 g, 17.48 mmol) en 1,4-dioxano (30.0 ml) se le añadió carbonato de cesio ( 6.83 g, 20.97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. A esta mezcla se le añadió Pd PEPPSI iHeptCl (0.34 g, 0.34 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando (un 12 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol (2.5 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 577.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol (2.50 g, 4.33 mmol) en THF ( 75.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % ( 2.50 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ (80 psi) durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (20 ml), se lavó con THF al 30 %: DCM (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener 3-(7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1.2 g) en

forma de un semisólido de color verde que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 399.40 $[M+H]^+$

**Preparación de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído**

Una solución agitada de 3-(7-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1.20 g, 3.01 mmol) en ácido fórmico (24.0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con éter de petróleo (3 x 40 ml) a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (1.0 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 355.28 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-carbaldehído (1.13 g, 3.18 mmol), (S)-(4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperazin-2-il)metanol (1.12 g, 3.10 mmol) y acetato de sodio (0.78 g, 9.56 mmol) en THF (23.0 ml) se le añadió ácido acético (1.13 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.35 g, 6.37 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo en DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 % con TEA al 1 %) para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.80 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 692.32 $[M+H]^+$

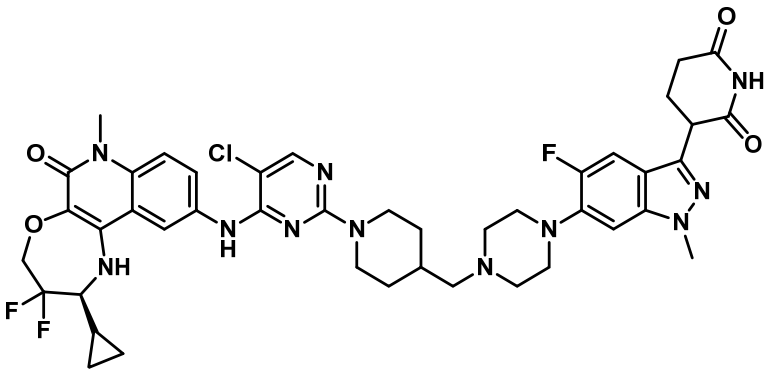
**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.35 g, 0.51 mmol) y (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.14 g, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (7.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.49 g, 1.52 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos, seguido de la adición de Ruphos (20 mg, 0.05 mmol) y RuPhos Pd-G3 (20 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona ( 57 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.60 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.01 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 6.39 (s a, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.32-4.31 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H), 3.04-3.0 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 5H), 2.17-2.16(m, 5H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.61 (s a, 1H), 1.29-1.24 (m, 4H), 0.81-0.61 (m, 1H), 0.51 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 0.33-0.31 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 885.81 $[M+H]^+$

**Ejemplo 176: 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 550a)**



**Preparación de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indazol (1.50 g, 2.89 mmol) y 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.46 g, 8.68 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió *terc*-butóxido de sodio (0.83 g, 8.68 mmol). La mezcla de reacción se purgó con $N_2$ durante 15 min. A esta mezcla se añadió se le añadió RuPhos Pd G3 (0.24 g, 0.29 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un semisólido de color amarillo pálido (0.65 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 721.66 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g, 0.90 mmol) en THF (80 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (0.65 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con THF al

30 %:DCM (300 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano para proporcionar 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.46 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.56 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.46 g, 0.85 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se le añadió TFA (3.68 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto que se trituró con n-pentano para proporcionar 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 443.40 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

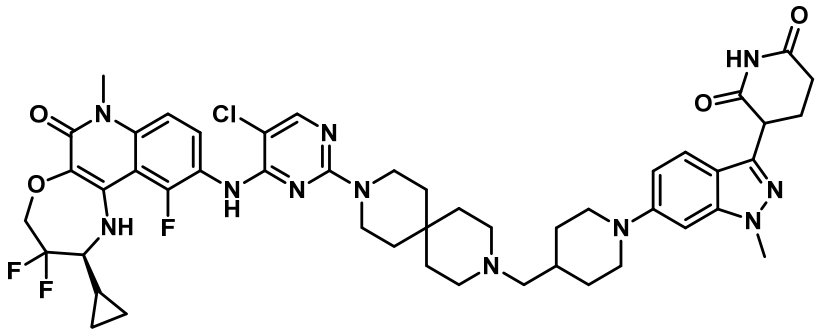
A una solución agitada de 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g, 1.02 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.12 g, 0.25 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió DIPEA (4.50 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-

1-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.041 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$:** δ 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 6H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 874.41 $[M+H]^+$

**Ejemplo 177: 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 551a)**



**Preparación de 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

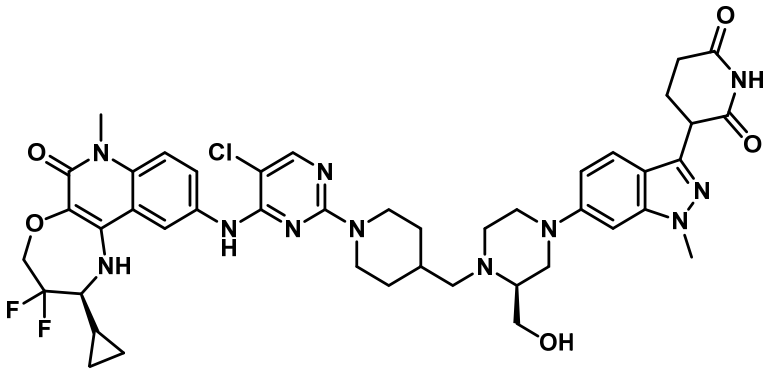
A una solución de 3-[6-[4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (50 mg, 101.49 µmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3,11-trifluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (39.48 mg, 81.19 µmol) y TEA (41.08 mg, 405.96 µmol, 56.50 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC

prep. para obtener 3-[6-[4-[[3-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3,11-trifluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (25.31 mg, 25.77 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 942.4 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.86 - 5.68 (m, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 2H), 4.28 -4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 5H), 2.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.43 (b s, 4H), 1.38 - 1.15 (m, 7H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 1H).

**Ejemplo 178: 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 560b)**



**Preparación de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (2.50 g, 4.99 mmol) y (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.70 g, 12.49 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (4.88 g, 14.98 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. A esta mezcla se le añadieron Ruphos (0.23 g, 0.50 mmol) y Ruphos pd $G_3$ (0.20 g,

0.25 mmol). La mezcla se purgó nuevamente durante 2 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado recogido se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 - 80 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 636.87 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-6-(benciloxi)-5-(6-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol**

A una solución agitada de un (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.60 g, 2.51 mmol) en DCM (32.0 ml) se le añadió TFA (8.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) para obtener (S)-6-(benciloxi)-5-(6-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (1.3 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 446.18 $[M+H]^+$

**Preparación de (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-6-(benciloxi)-5-(6-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (1.3 g, 2.91 mmol.) en THF (26.0 ml) se le añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.93 g, 4.37 mmol), ácido acético (1.3 ml, 2.33 mmol) y acetato de sodio (0.71 g, 8.75 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1.85 g, 8.75 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución

de $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 - 100 % en éter de petróleo) para obtener (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.7 g) en forma de un semisólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 643.38 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.70 g, 1.08 mmol) en THF (140.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (0.70 g, 5.00 mmol). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 20 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter para obtener 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 555.33 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de un 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g, 0.3 mmol) en DCM (15.6 ml) se le añadió TFA (2.6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-

(6-((S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.4 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 455.45 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

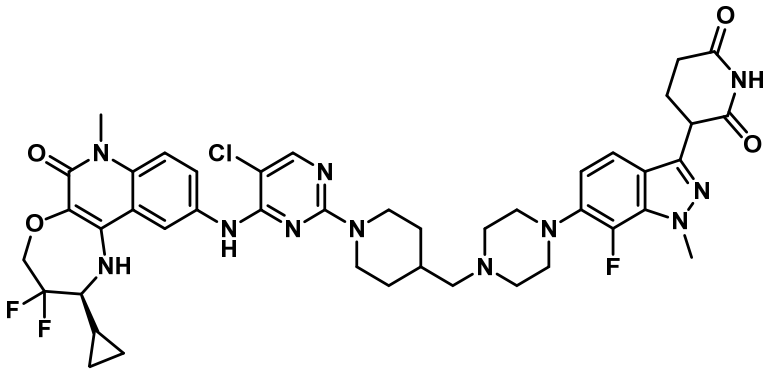
A una solución agitada de 3-(6-((S)-3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.44 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.062 g, 0.132 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.022 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 10.80, Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 12.00 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.55-4.54 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 4H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 5H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.50-2.36 (m, 3H), 2.33-2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.40 (s a, 1H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.54-0.51 (m, 2H), 0.36 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 886.50 $[M+H]^+$

**Ejemplo 179: 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-**

**2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 561a)**



**Preparación de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g, 23.45 mmol) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (5.16 g, 23.45 mmol) en THF (100 ml) se le añadió ácido acético (0.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (9.93 g, 46.90 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (6.0 g) en forma de una goma de color pardo

**LC-MS (ESI):** m/z = 418.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (4.5 g, 10.79 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió Pd al 10 %/C (100 % p/p) (4.5 g) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se mantuvo a presión de hidrógeno (90 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a

través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.9 g) en forma de una goma de color pardo

**LC-MS (ESI):** m/z = 284.30 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.9 g, 6.70 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indazol (3.68 g, 7.37 mmol) en 1,4-dioxano (6.0 ml) se desgasificó usando nitrógeno durante 15 min. A esta mezcla se le añadieron BrettPhos Pd G3 (0.60 g, 0.67 mmol) y NaOtBu (1.93 g, 20.1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g) en forma de una goma de color pardo

**LC-MS (ESI):** m/z = 721.68 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.65 g, 0.90 mmol) en THF (6.5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (100 % p/p) (0.65 g). La mezcla se mantuvo a presión de hidrógeno (90 psi) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g) en forma de un sólido de color blanquecino

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.46 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.55 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(7-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 443.40 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

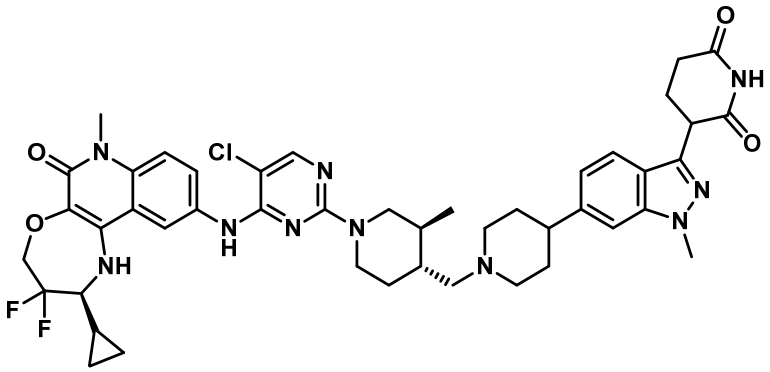
A una solución agitada de 3-(7-fluoro-1-metil-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.3 g, 0.33 mmol) en DMSO seco (1.5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (1.5 ml) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.15 g, 0.33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.036 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 874.37, $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.80, 16.20 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.56 (s,

3H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 5H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.03-1.02 (m, 2H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.52-0.43 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 1H).

**Ejemplo 180: 3-(6-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 525d)**



**Preparación de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de ácido (3S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.09 g, 0.35 mmol) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol (0.30 g, 0.60 mmol) en DMF (6.0 ml) se le añadió DIPEA (0.3 ml, 1.79 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min seguido de la adición de HATU (0.34 g, 0.90 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua fría, se filtró y se secó para obtener (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.42 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z: 728.35 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4R)-4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.42 g, 0.57 mmol) en THF (8.4 ml) se le añadió $LiAlH_4$ 2.0 M en THF (0.63 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g) en forma de un compuesto pegajoso de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z: 714.78 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.49 mmol) en THF (21 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono, humedad del 50 % (0.35 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (200 ml). El filtrado se concentró y se trituró con dietil éter (3 x 15 ml) para obtener (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g) en forma de un compuesto pegajoso de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.66 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.25 g, 0.46 mmol) en DCM (2.50 ml) se le añadió TFA (1.25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se trituró con dietil éter

(15 ml) para obtener 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.18 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z: 438.35 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

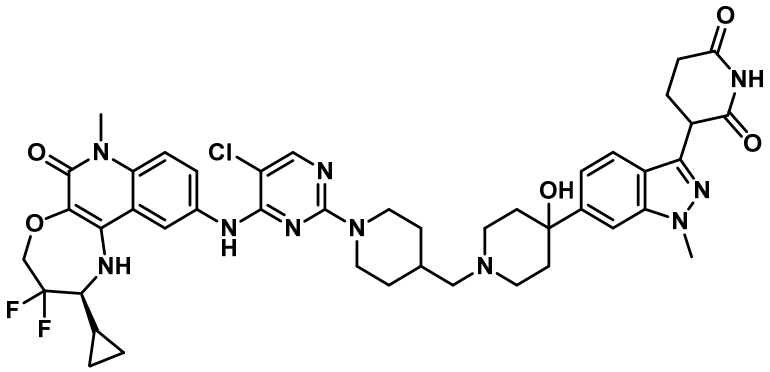
A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(1-(((3S,4R)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.18 g, 0.41 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.04 g, 0.08 mmol) en DMSO (3.6 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.8 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se agitó durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(1-(((3S,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.017 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z: 869.39 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.60-

2.51 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 1H), 0.89-087 (m, 3H), 0.74-0.71 (m, 1H), 0.53-0.52 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 201: 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 526a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (5.0 g, 9.992 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3.70 g, 11.991 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (9.76 g, 29.976 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (0.45 g, 0.500 mmol) y xantphos (0.57 g, 0.999 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5.0 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 603.43 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 4.97 mmol) en alcohol isopropílico (24.0 ml) y diclorometano (6.0 ml) se le añadieron tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato) manganeso(III) (0.150 g, 0.249 mmol) y fenilsilano (1.857 ml, 14.93 mmol) a 0 °C en una atmósfera de oxígeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 621.52 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 3.22 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (4.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se trituró con n-pentano (10.0 ml) y se secó para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol (1.5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 521.34 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ol (1.5 g, 2.88 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-

butilo (0.73 g, 3.45 mmol) en THF (15.00 ml) se le añadieron ácido acético (0.16 ml, 2.88 mmol), acetato de sodio anhidro (0.71 g, 8.64 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.83 g, 8.64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30.0 ml) y se extrajo con DCM (50.0 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (20.0 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se secó al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 80 % en éter de petróleo) para obtener 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 628.43 $[M-Bn+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g, 1.95 mmol) en THF (28.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (1.4 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró usando celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 100 %) para obtener 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.93 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 540.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.93 g, 1.72 mmol) en DCM (10 ml). Se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida para obtener el producto en bruto que se trituró con n-pentano (10.0 ml) y se secó para obtener 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.7 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 440.50 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

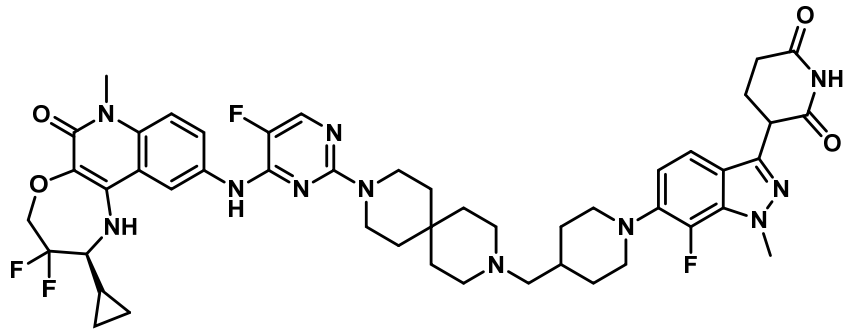
A una solución agitada de 3-(6-(4-hidroxi-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.2 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.08 g, 0.18 mmol)) en DMSO (4.0 ml) se le añadió DIPEA (0.24 ml, 1.82 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el sólido se filtró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.072 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 871.37 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN 400 MHz, DMSO-$d_6$**: δ 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (s a, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.9 (s a, 1H), 4.46-4.30 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.94 (s a, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.61-0.59 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 1H).

**Ejemplo 231. 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-**

**fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 565a)**



**Preparación de 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

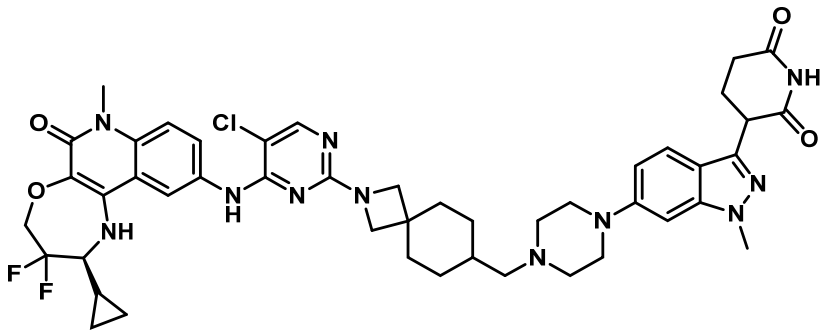
A una solución de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (165 mg, 1 *equiv.*, 365 µmol) en DMSO (1.25 ml) se le añadieron 3-(6-(4-((3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 3HCl (272 mg, 1.2 *equiv.*, 438 µmol) y DIEA (236 mg, 318 µl, 5.0 *equiv.*, 1.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido de color pardo que se recogió en acetonitrilo:agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar 3-(6-(4-((9-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (89 mg) en forma de un sólido de color gris.

**1H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 10.88 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.00 (s a, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 5.1, 9.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.77 (t a, J = 11.0 Hz, 2H), 2.72 -

2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 5H), 2.23 - 2.10 (m, 3H), 1.79 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.63 (br dd, J = 3.8, 6.5 Hz, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 7H), 1.36 - 1.20 (m, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 926.6 [M+1]+

**Ejemplo 232. 3-(6-(4-((2-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 516a)**



**Preparación de 7-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 7-formil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 433 µmol), clorhidrato de 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (105 mg, 289 µmol) y acetato de potasio (85.0 mg, 866 µmol) se suspendió en THF (1.50 ml) y DMF (0.225 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de color blanco después se trató toda de una sola vez con triacetoxiborohidruro de sodio (91.7 mg, 433 µmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con solución saturada de cloruro de amonio acuoso (1 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna para obtener 7-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-2-

azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (113.0 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 565.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de bis(trifluoroacetato) de 3-(6-(4-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

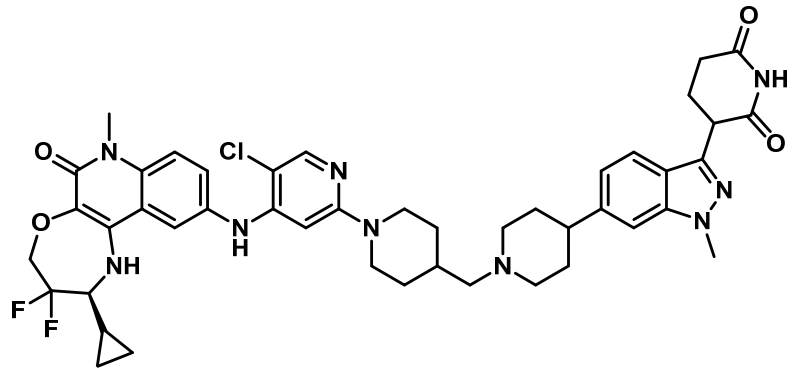
Una solución de 7-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (111.9 mg, 198.1 µmol) y DCM (1.00 ml) se trató con una solución de TFA (1.00 ml) y DCM (1.00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para obtener bis(trifluoroacetato) de 3-(6-(4-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (137 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 465.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-((2-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (48.7 mg, 104 µmol), bis(trifluoroacetato) de 3-(6-(4-((2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (50.0 mg, 72.2 µmol) y CsF (47.0 mg, 309 µmol) en DMSO (0.800 ml) se trató con DIEA (75.4 µl, 433 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-((2-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (46.7 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 2H), 4.19 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.19 – 2.93 (m, 6H), 2.60 – 2.47 (m, 2H), 2.29 – 2.16 (m,

1H), 2.13 – 2.00 (m, 4H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.51 – 1.30 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 0.97 – 0.76 (m, 2H), 0.72 – 0.59 (m, 1H), 0.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.34 – 0.25 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 896.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 233. 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 495a)**



**Preparación de 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloro-4-yodopiridina**

Una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2.177 g, 8.457 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (1.2046 g, 7.6624 mmol) en DMSO (5.00 ml) se trató con DIEA (4.00 ml, 22.987 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo pálido, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-60 %/heptano) para obtener 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloro-4-yodopiridina (2.036 g) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS (ESI)**: m/z = 394.9 [M+H]+.

**Preparación de (*S*)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona**

Una mezcla de (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (185 mg, 576 µmol), 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloro-4-yodopiridina (210 mg, 532 µmol) y BrettPhos-Pd-G3 (99.7 mg, 110 µmol) en 1,4-dioxano (4.00 ml) se roció con $N_2$ durante 15 min. La mezcla después se trató con NaO*t*Bu, 2.0 M en THF (798 µl, 1.60 mmol) mientras se roció con $N_2$. La mezcla de reacción se roció durante otros dos minutos y después se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se trató con ácido fórmico (73.5 mg, 60.2 µl, 3.00 *equiv.*, 1.60 mmol), se diluyó con DMSO (3 ml), se filtró a través de una capa de celite y se aclaró minuciosamente con MeOH. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a una solución viscosa a presión reducida. El material después se purificó mediante HPLC prep. para obtener (*S*)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (61.0 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 588.2 $[M+H]^+$.

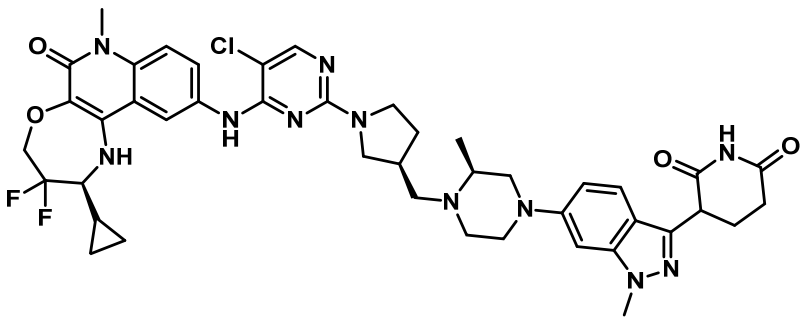
**Preparación de (*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído**

Una solución de (*S*)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (59.0 mg, 1.00 *equiv.*, 100 µmol) y ácido fórmico (2.44 g, 2.00 ml, 528 *equiv.*, 53.0 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para obtener (*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (66.3 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 544.2 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (54.6 mg, 100 µmol), trifluoroacetato de 3-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (57.3 mg, 130 µmol) y acetato de potasio (37.6 mg, 383 µmol) en THF (1.00 ml) y DMF (0.150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (47.0 mg, 222 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio (4 ml) y después se extrajo con DCM (5x). La capa acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ (ac., sat) y nuevamente se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se trataron con ácido fórmico (10 microlitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida en presencia de 2 ml de DMSO. El material en bruto se filtró y después se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (44.0 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 854.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 234. 3-(6-((*S*)-4-(((*S*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 528a)**



**Preparación de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (15.0 g, 29.9 mmol, 1.00 *equiv.*), (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.0 g, 59.9 mmol, 2.00 *equiv.*), $Pd_2(dba)_3$ (2.75 g, 3.00 mmol, 0.10 *equiv.*), RuPhos (1.40 g, 3.00 mmol, 0.10 *equiv.*) y *t*-BuONa (8.64 g, 89.9 mmol, 3.00 *equiv.*) en dioxano (150 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $H_2O$ (40.0 ml) a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1 a 1: 1) para proporcionar (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18.5 g, 25.3 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 621.2 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN**: (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 5H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 18.6 Hz, 4H), 4.22 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.43 (s, 10H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

**Preparación de (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15.0 g, 24.2 mmol, 1.00 *equiv.*) en EtOH (150 ml) y THF (150 ml) se le añadieron Pd/ C (3.70 g, 3.48 mmol, pureza del 10.0 %), $Pd(OH)_2$ (3.70 g, 26.3 mmol, 1.09 *equiv.*) y AcOH (15.0 ml) en una atmósfera de $N_2$. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con $H_2$. La mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ (50 psi) a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (200 ml) y se concentró a presión

reducida para proporcionar (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9.00 g, 16.9 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 442.4 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9.00 g, 20.3 mmol, 1.00 *equiv.*) en HCl/dioxano (90.0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-6-((*S*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (5.50 g, 14.3 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 342.1 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN**: (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.86 (s, 1H), 9.75 - 9.39 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.28 (br dd, *J* = 5.0, 9.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.46 - 3.29 (m, 2H), 3.12 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.90 (br dd, *J* = 10.9, 12.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

**Preparación de (3*S*)-3-(((2*S*)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (*R*)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (305 mg, 1.53 mmol), 3-(1-metil-6-((*S*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (348 mg, 1.02 mmol) y acetato de potasio (300 mg, 3.06 mmol) se suspendió en THF (4.00 ml) y DMF (0.600 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de color beige pálido después se trató toda de una vez con triacetoxiborohidruro de sodio (324 mg, 1.53 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con solución saturada acuosa de dicloruro de amonio (5 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ((acetato de etilo/EtOH 3:1) al 0-100 %/heptano) para obtener (3*S*)-3-(((2*S*)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20.7 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 525.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de bis(trifluoroacetato) de 3-(1-metil-6-((*S*)-3-metil-4-(((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

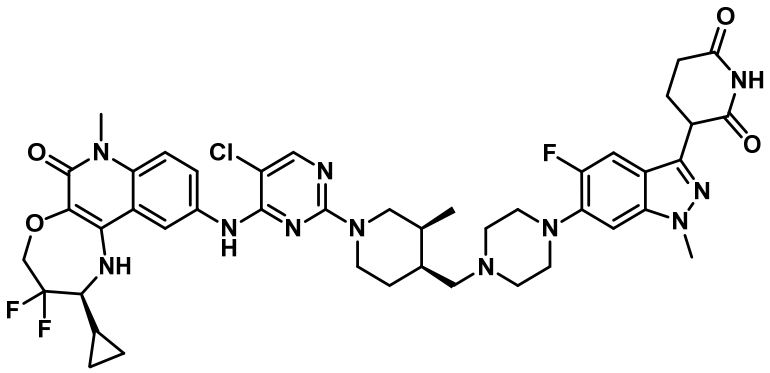
Una solución de (3*S*)-3-(((2*S*)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20.2 mg, 1.00 *equiv.*, 38.5 µmol) en DCM (0.500 ml) se trató con una solución de TFA (740 mg, 0.500 ml, 169 *equiv.*, 6.49 mmol) y DCM (0.500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para obtener bis(trifluoroacetato) de 3-(1-metil-6-((*S*)-3-metil-4-(((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (25.1 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 425.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-((S)-4-(((S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (23.4 mg, 50.0 µmol), bis(trifluoroacetato) de 3-(1-metil-6-((*S*)-3-metil-4-(((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (25.1 mg, 38.5 µmol), CsF (47.6 mg, 8.15 *equiv.*, 313 µmol) y DIEA (19.9 mg, 26.8 µl, 4.00 *equiv.*, 154 µmol) en DMSO (0.500 ml) se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-((*S*)-4-(((*S*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.0 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz,

1H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.19 – 6.05 (m, 1H), 4.54 – 4.31 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.10 – 2.82 (m, 2H), 2.81 – 2.56 (m, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 1H), 1.14 – 0.99 (m, 3H), 0.81 – 0.65 (m, 1H), 0.57 – 0.47 (m, 2H), 0.43 – 0.27 (m, 1H). **LC-MS (ESI):** m/z = 856.4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 235. 3-(6-(4-(((3*S*,4*S*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 563a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de *terc*-butilo**

Una mezcla de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (548 mg, 2.94 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol (1.00 g, 1.93 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (170 mg, 203 µmol) en dioxano (12.00 ml) se roció con $N_2$ durante 5 min. La mezcla se trató con NaOtBu (1.93 ml, 2.00 molar, 3.86 mmol) y se roció nuevamente con $N_2$ durante 5 min. Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna ((acetato de etilo/EtOH 3:1) al 0-100 %/heptano) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.063 g) en forma de un sólido de color naranja. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d,

*J* = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (s, 5H), 3.00 (s, 5H), 1.43 (s, 11H). **LC-MS (ESI):** m/z = 534.3 $[M-Bn+H]^+$.

**Preparación de bis(trifluoroacetato) de 6-(benciloxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piridin-2-ol**

Una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 29 µmol) en DCM (2.00 ml) se trató con una solución 1:1 de DCM (2.00 ml) y TFA (2.00 ml, 26.0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida para obtener bis(trifluoroacetato) de 6-(benciloxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piridin-2-ol (351 mg), que se usó tal cual en la siguiente etapa. **LC-MS (ESI):** m/z = 434.3 $[M+H]^+$

**Preparación de (3*S*,4*S*)-4-(4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo de *terc*-butilo**

Una solución de ácido (3*S*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (100 mg, 411 µmol), bis(trifluoroacetato) de 6-(benciloxi)-3-(5-fluoro-1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piridin-2-ol (234 mg, 354 µmol) y HATU (174 mg, 458 µmol) en DMA (2.40 ml) se trató con DIEA (368 µl, 2.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ((acetato de etilo/EtOH 3:1) al 0-50 %/heptano) para obtener (3*S*,4*S*)-4-(4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (181 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 659.4 $[M+H]^+$

**Preparación de (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo de *terc*-butilo**

Una solución de (3*S*,4*S*)-4-(4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 273 µmol) en THF (1.50 ml) se trató gota a gota con $BH_3$•DMS

(259 µl, 2.73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató gota a gota con MeOH (2 ml) y se calentó a 70 °C. Después de 13 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (166 mg), que se usó tal cual sin purificación adicional. **LC-MS (ESI)**: m/z = 645.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo de *terc*-butilo**

Una solución de (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (164 mg, 223 µmol) en iPrOH (4.00 ml) y DMF (0.800 ml) se roció con $N_2$ durante 5 min. A esta mezcla se le añadió $Pd(OH)_2$ (62.7 mg, 20 % en peso, 89.3 µmol). La mezcla resultante se roció con $H_2$ durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C en una atmósfera de $H_2$ durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (1.60 ml), se cargó con $Pd(OH)_2$ adicional (62.7 mg, 20 % en peso, 89.3 µmol) y se roció con $H_2$ durante 5 min. La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de $H_2$ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se aclaró minuciosamente con DMF, metanol y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (159 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 557.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

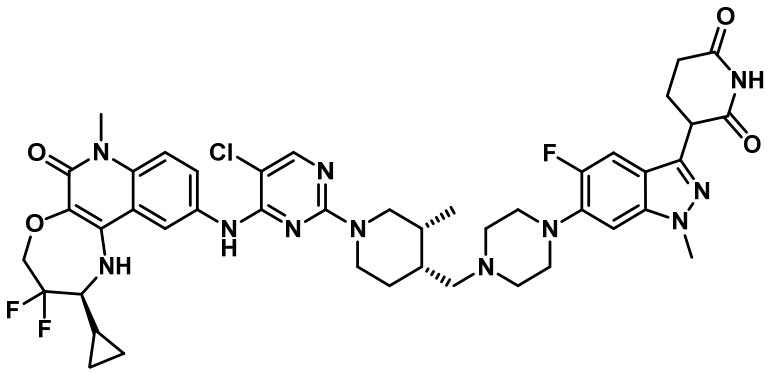
Una solución de (3*S*,4*S*)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 223 µmol) y DCM (1.00 ml) se trató con una solución 1:1 de TFA (1.00 ml)

y DCM (1.00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (2 ml). Los compuestos volátiles se eliminaron nuevamente a presión reducida para obtener 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (102 mg). **LC-MS (ESI)**: m/z = 457.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(4-(((3*S*,4*S*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (136 mg, 290 µmol), 3-(5-fluoro-1-metil-6-(4-(((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (102 mg, 223 µmol) y CsF (136 mg, 894 µmol) en DMSO (1.00 ml) se trató con DIEA (233 µl, 1.34 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(4-(((3*S*,4*S*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (43.5 mg). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.20 – 2.93 (m, 6H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 2.25 – 2.03 (m, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.58 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.19 (m, 3H), 0.83 – 0.63 (m, 4H), 0.62 – 0.46 (m, 3H), 0.39 – 0.27 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 444.8 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 236. 3-(6-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 563b)**

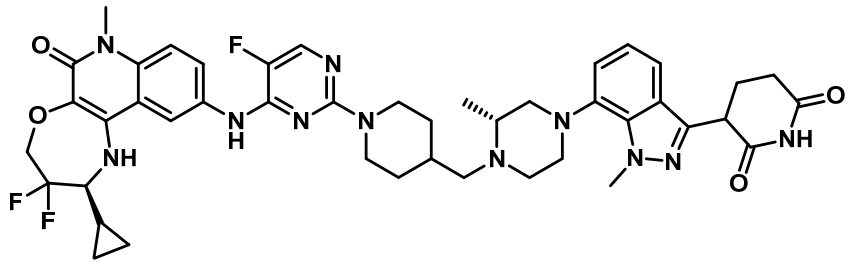


**Preparación de 3-(6-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita para el **Ejemplo 235** para obtener 3-(6-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.8 mg).

$^1$**H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 2H), 4.31 – 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.17 – 2.90 (m, 6H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 2.20 – 2.00 (m, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.59 – 1.36 (m, 4H), 1.38 – 1.19 (m, 3H), 0.83 – 0.63 (m, 4H), 0.62 – 0.46 (m, 3H), 0.39 – 0.27 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 444.9 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 237: 3-(7-((R)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 493b)**



**Preparación de (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una solución agitada de (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (2036.3 mg, 1.00 *equiv.*, 8.69 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1909.2 mg, 1.03 *equiv.*, 8.95 mmol) en MeOH (20.00 ml) se le añadió decaborano (318.6 mg, 0.34 ml, 0.300 *equiv.*, 2.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente ((A: heptano; B: acetato de etilo/EtOH 3:1) al 0-100 %) para obtener (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (918.2 mg, 2.13 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.5 $[M+H]^+$.

**Preparación de (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (R)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (3.014 g, 1.00 *equiv.*, 6.984 mmol) en i-PrOH (13.0 ml), desgasificada con nitrógeno, se le añadió dihidróxido de paladio (2+) (980.7 mg, 20 % en peso, 0.20 *equiv.*, 1.397 mmol). Después se burbujeó hidrógeno gaseoso a través de la solución. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, después se añadió en agua. Un residuo oscuro se retiró por filtración al vacío y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (905.9 mg, 6.984 mmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 298.4 [M+H]+.

**Preparación de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se burbujeó nitrógeno seco a través de una mezcla de (R)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (906 mg, 1 *equiv.*, 3.05 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.83 g, 1.2 *equiv.*, 3.66 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (196 mg, 0.077 *equiv.*, 235 µmol) en THF (22.0 ml) durante 10 minutos. Mientras se rociaba la solución con $N_2$(g), se añadió una solución de *terc*-butóxido de sodio (849 mg, 4.42 ml, 2.0 molar, 2.9 *equiv.*, 8.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua (3 x), después se extrajo una vez con acetato de etilo. El residuo orgánico se purificó a través de cromatografía de fase inversa en columna ultrarrápida ((A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) al 10-100 %) para obtener (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.08 g, 2.90 mmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 717.6 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (R)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.617 g, 1 *equiv.*, 3.002 mmol) en DCM (10.0 ml)/iPrOH (10.0 ml) se le añadió HCl (4.0 M en dioxano) (437.8 mg, 3.002 ml, 4 M, 4 *equiv.*, 12.01 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se congeló, después se secó a través de liofilización para obtener 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1046 mg, 1.98 mmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 439.3[M+H]+.

**Preparación de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

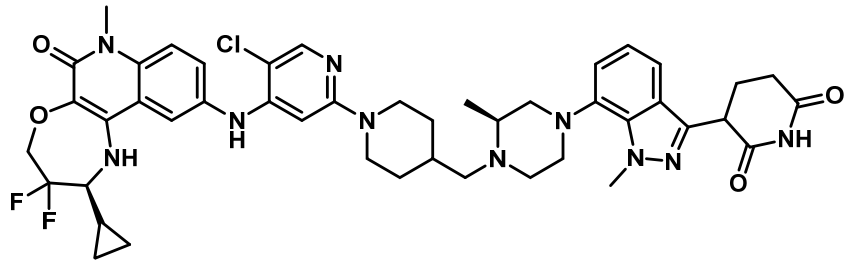
A una solución de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (250 mg, 1.00 *equiv.*, 778 µmol)

y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (143 mg, 1.10 *equiv.*, 856 µmol) en DMSO (3 ml) se le añadió DIEA (402 mg, 542 µl, 4.00 *equiv.*, 3.11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó directamente a través de cromatografía de fase inversa en columna ultrarrápida ((A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) al 10-100 %) para obtener (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (243.2 mg, 778 µmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 452.3 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((R)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una mezcla de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (55.1 mg, 1.5 *equiv.*, 122 µmol), 3-(1-metil-7-((R)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2.5HCl (43.1 mg, 1.00 *equiv.*, 81.4 µmol) y CsF (37.1 mg, 3.00 *equiv.*, 244 µmol) en DMSO (2.00 ml) se le añadió DIEA (52.6 mg, 70.9 µl, 5.00 *equiv.*, 407 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó directamente a través de HPLC prep. para obtener 3-(7-((R)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.9 mg, 15 µmol). **1H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.53 – 4.28 (m, 6H), 4.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.22 – 2.93 (m, 2H), 2.93 – 2.72 (m, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.04 – 1.55 (m, 4H), 1.35 (s, 1H), 1.02 (s, 5H), 0.80 – 0.64 (m, 1H), 0.53 (s, 2H), 0.38 (s, 1H), 0.10 – 0.04 (m, 2H). **LC-MS (ESI):** m/z = 854.7 [M+H]+.

**Ejemplo 238: 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 496b)**



**Preparación de (S)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona**

Una mezcla de (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (930.2 mg, 1.042 *equiv.*, 2.895 mmol), 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloro-4-yodopiridina (1096.4 mg, 1.00 *equiv.*, 2.7782 mmol) y BrettPhos-Pd-G3 (251.85 mg, 0.10 *equiv.*, 277.82 µmol) en 1,4-dioxano (20.00 ml) se roció con $N_2$(g) durante 15 min. La mezcla de reacción después se trató con NaOtBu (2.0 M en THF, 801.0 mg, 4.1673 ml, 2.00 M, 3.00 *equiv.*, 8.3347 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se concentró a presión reducida después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 %/heptanos) para obtener (S)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona. **LC-MS (ESI):** m/z = 588.4 [M+H]+.

**Preparación de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído**

Se disolvió (S)-10-((2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-

c]quinolin-6(7H)-ona (387.5 mg, 1 *equiv.*, 659.0 µmol) en ácido fórmico (1500 µl). Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído. **LC-MS (ESI):** m/z = 544.1 [M+H]+.

**Preparación de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.161 g, 1.8 *equiv.*, 10.79 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (3000 mg, 1 *equiv.*, 5.995 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (351 mg, 0.0700 *equiv.*, 420 µmol) en THF (30.0 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió *terc*-butóxido de sodio en THF (1.671 g, 8.693 ml, 2.0 M, 2.9 equiv., 17.39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se purificó a través de columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-80 %/heptanos) para obtener (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. **LC-MS (ESI):** m/z = 620.4 [M+H]+.

**Preparación de (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.500 g, 1 *equiv.*, 5.647 mmol) en isopropanol (6.00 ml)/DMF (1.20 ml)/acetato de etilo (1.20 ml) se trató con hidrógeno y $Pd(OH)_2/C$ (0.99 g, 0.25 *equiv.*). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad para obtener (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. **LC-MS (ESI):** m/z = 442.3 [M+H]+.

**Preparación de 3-(1-metil-7-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2HCl**

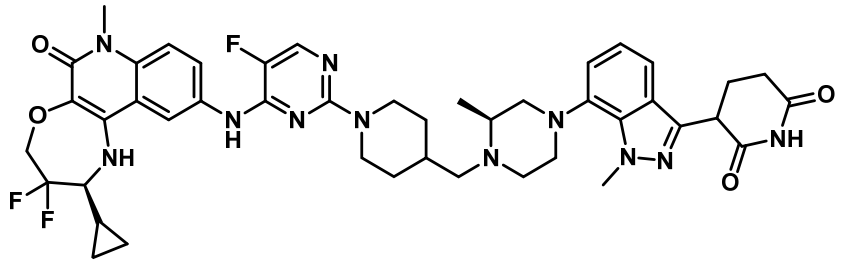
Se disolvió (2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.8595 g, 1 *equiv.*, 5.8406 mmol) en DCM (40 ml) y se trató con HCl en dioxano (1.704 g, 11.681 ml, 4 M, 8 *equiv.*, 46.724 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se trituró con acetato de etilo caliente en agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío para obtener 3-(1-metil-7-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2HCl. **LC-MS (ESI):** m/z = 342.1 [M+H]+.

**Preparación de 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (S)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (227 mg, 1 *equiv.*, 417 µmol), 3-(1-metil-7-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, 2HCl (173 mg, 1 *equiv.*, 417 µmol) y acetato de potasio (246 mg, 6.00 *equiv.*, 2.50 mmol) se suspendió en THF (10 ml) y DMF (1.5 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla heterogénea después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (133 mg, 1.50 *equiv.*, 626 µmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó a través de HPLC prep. para obtener 3-(7-((S)-4-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.44 – 6.39 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.52 – 4.29 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29 – 2.74 (m, 5H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.53 (m, 2H), 1.39 – 0.92 (m, 9H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.76 –

0.67 (m, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 2H), 0.39 – 0.25 (m, 1H). **LC-MS (ESI):** m/z = 869.1 [M+H]+.

**Ejemplo 239: 3-(7-((S)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 493a)**



**Preparación de (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo**

Se disolvieron (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (2562 mg, 1.00 *equiv.*, 10.93 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.402 g, 1.03 *equiv.*, 11.26 mmol) en MeOH (10.00 ml). A esta mezcla se le añadió decaborano(14) (334.1 mg, 0.36 ml, 0.250 *equiv.*, 2.734 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (B al 0-100 % (A: heptano, B: acetato de etilo/EtOH 3:1)) para obtener (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (3.9753 g, 9.2110 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Un matraz que contenía una solución de (S)-4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (1.76 g, 1.00 *equiv.*, 4.08 mmol) en i-PrOH (13.0 ml) se evacuó y se volvió a llenar con $N_2$ (2 x). La solución se cargó con dihidróxido de paladio (II) (573 mg, 20 % en peso, 0.20 *equiv.*, 816 µmol) y el matraz se evacuó y se volvió a llenar con $H_2$. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una

capa de celite y se concentró para proporcionar (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.4038 g, 4.7196 mmol) en forma de un aceite. **LC-MS (ESI)**: m/z = 298.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se burbujeó $N_2$ seco a través de una mezcla de (S)-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (543 mg, 1 *equiv.*, 1.83 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (1.10 g, 1.2 *equiv.*, 2.19 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (118 mg, 0.077 *equiv.*, 141 µmol) en 1,4-dioxano (15.0 ml) durante 10 minutos. Mientras se rociaba la solución con $N_2$, se añadió una solución de *terc*-butóxido de sodio en THF (526 mg, 2.74 ml, 2.0 molar, 3 *equiv.*, 5.48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida C18 ((A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) al 10-100 %) para obtener (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 717.6 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de (S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (303.5 mg, 1 *equiv.*, 423.3 µmol) en isopropanol (10.00 ml)/DMF (2.000 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (74.31 mg, 20 % en peso, 0.25 *equiv.*, 105.8 µmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se purificó a través de HPLC-prep para obtener 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.5 $[M+H]^+$.

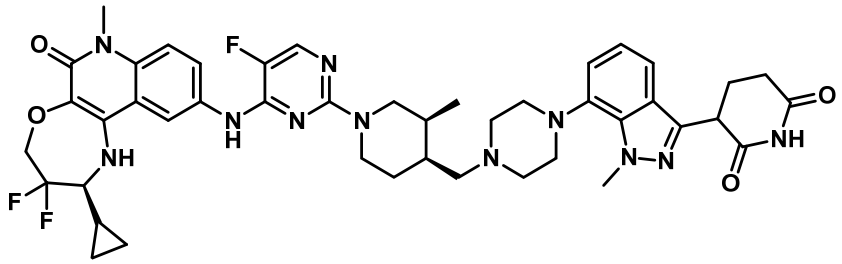
**Preparación de 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-(((2S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (338.7 mg, 1 *equiv.*, 628.7 µmol) en DCM (5.0 ml) / iPrOH (5.0 ml) se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (183.4 mg, 1.257 ml, 8 *equiv.*, 5.030 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (256.4 mg, 484.0 µmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-((S)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (38.9 mg, 1.0 *equiv.*, 86.1 µmol), 3-(1-metil-7-((S)-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (45.6 mg, 1.00 *equiv.*, 86.1 µmol) y CsF (39.2 mg, 3.00 *equiv.*, 258 µmol) en DMSO (2.00 ml) se trató con DIEA (55.6 mg, 75.0 µl, 5.00 *equiv.*, 430 µmol). La mezcla se calentó a 140 °C y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó además en DMSO, se filtró y después se purificó a través de HPLC prep. para obtener 3-(7-((S)-4-((1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (13.9 mg, 15 µmol). **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.04 – 5.98 (m, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86 – 2.73 (m, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 0H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.53 (m, 4H), 1.33 (s, 1H), 1.06 – 1.00 (m, 6H), 0.76 – 0.66 (m, 1H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.42 – 0.33 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 854.1 [M+H]+.

**Ejemplo 240: 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 564a)**



**Preparación de 4-((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

Se disolvieron ácido (3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (1500 mg, 1 *equiv.*, 6.165 mmol), piperazin-1-carboxilato de bencilo (1.562 g, 1.15 *equiv.*, 7.090 mmol) y HATU (2.813 g, 1.2 *equiv.*, 7.398 mmol) en DMF (5 ml). Después se añadió DIEA (2.391 g, 3.22 ml, 3.0 *equiv.*, 18.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se purificó a través cromatografía en columna ultrarrápida C18 ((A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) al 10-100 %) para obtener 4-((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.74 g, 5.8 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 446.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-(((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

Se añadió $BH_3$-DMS (6.2 g, 7.0 ml, 17 *equiv.*, 81 mmol) gota a gota a una solución de bencil 4-((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.1648 g, 1.0 *equiv.*, 4.8586 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante adición gota a gota en metanol (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 0.5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener

4-(((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1.7526 g, 4.0609 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 432.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4S)-3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disolvió 4-(((3S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1.75 g, 1 *equiv.*, 4.05 mmol) en EtOH (16.0 ml) y se desgasificó con $N_2$. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (569 mg, 20 % en peso, 0.2 *equiv.*, 811 µmol). La mezcla de reacción se cargó con exceso de $H_2$ y se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad para obtener (3S,4S)-3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.22 g, 4.10 mmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 298.2 $[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se burbujeó $N_2$(g) seco a través de una mezcla de (3S,4S)-3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 1 *equiv.*, 3.362 mmol), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (3.365 g, 2.0 *equiv.*, 6.724 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (246 mg, 0.0875 *equiv.*, 294 µmol) en THF (22.0 ml) durante 10 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (969.3 mg, 5.043 ml, 2.0 molar, 3.0 *equiv.*, 10.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C. La mezcla resultante se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida C18 usando un gradiente del 10-100 % (A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.798 g, 2.508 mmol). **LC-MS (ESI):** m/z = 717.5$[M+H]^+$.

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disolvió (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1800 mg, 1

*equiv.*, 2.511 mmol) en iPrOH (150 ml)/ DMF (15.0 ml) y la mezcla se purgó con $N_2$. La mezcla se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (352.6 mg, 20 % en peso, 0.2 *equiv.*, 502.1 µmol) en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida C18 ((A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1 %) al 10-100 %) para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.15 g, 2.14 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 539.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

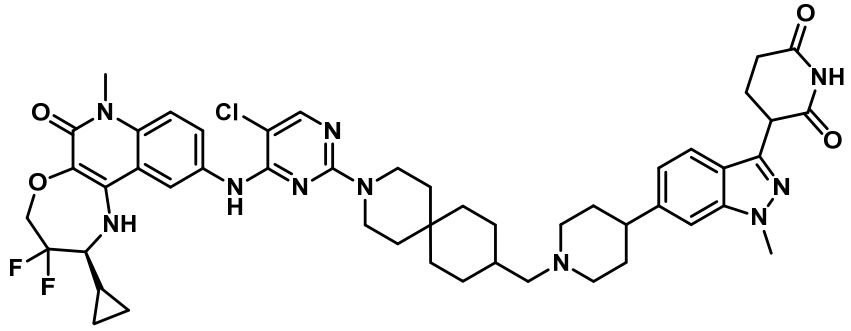
Se disolvió (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 1 *equiv.*, 1.67 mmol) en DCM (2.5 ml) y se trató con HCl (487 mg, 3.34 ml, 4.0 molar, 8 *equiv.*, 13.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (916.3 mg, 1.730 mmol). **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (S)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (78.3 mg, 1.2 *equiv.*, 173 µmol), 3-(1-metil-7-(4-(((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (76.5 mg, 1.00 *equiv.*, 144 µmol) y CsF (110 mg, 5.0 *equiv.*, 722 µmol) en DMSO (1.500 ml) se trató con DIEA (131 mg, 176 µl, 7.0 *equiv.*, 1.01 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente a través de HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-

metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (12.7 mg, 14.1 µmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.51 – 4.17 (m, 7H), 3.57 (s, 4H), 3.28 – 2.72 (m, 7H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.40 – 2.11 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.50 – 1.27 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 3H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.41 – 0.34 (m, 1H). **LC-MS (ESI): m/z = 854.5 $[M+H]^+$.**

**Ejemplo 241. 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 576a)**



**Preparación de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 9-formil-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0.927 g, 3.29 mmol), 3-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (1.00 g, 2.76 mmol) y acetato de potasio (811 mg, 8.27 mmol) se suspendió en THF (10.0 ml) y DMF (1.50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de color blanco después se trató toda de una vez con triacetoxiborohidruro de sodio (876 mg, 4.13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 ml) y después se

extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.245 g). **LC-MS (ESI):** m/z = 592.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de tris(trifluoroacetato) de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

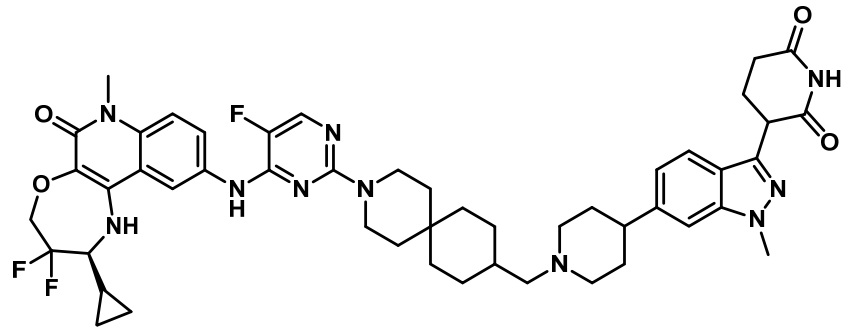
Una mezcla de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.244 g, 2.102 mmol) en DCM (2.00 ml) se trató con una solución de TFA (2.00 ml, 26.0 mmol)/DCM (2.00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para obtener tris(trifluoroacetato) de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (1.75 g), que se usó tal cual sin purificación adicional. **LC-MS (ESI)**: m/z = 492.4 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((5-cloro-2-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (201 mg, 445 µmol), tris(trifluoroacetato) de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (309 mg, 371 µmol) y CsF (225 mg, 1.48 mmol) en DMSO (2.00 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-

il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (154.4 mg) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 – 3.44 (m, 4H), 3.23 (s, 6H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 2.62 – 2.50 (m, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.31 – 1.18 (m, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 0.90 (m, 4H), 0.73 – 0.55 (m, 1H), 0.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.37 – 0.20 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 462.4 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 242. 3-(6-(1-((3-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 577a)**

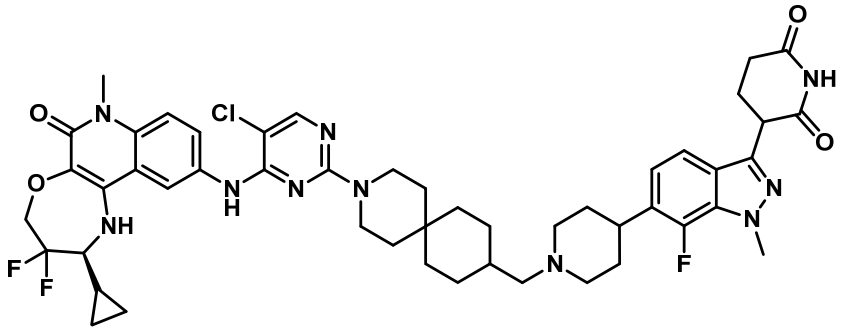


**Preparación de 3-(6-(1-((3-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (201 mg, 445 µmol), tris(trifluoroacetato) de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (309 mg, 371 µmol) y CsF (225 mg, 1.48 mmol) en DMSO (2.00 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante

16 h, después a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((3-(4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (68.5 mg) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.32 – 3.16 (m, 6H), 3.16 – 2.84 (m, 4H), 2.73 – 2.55 (m, 3H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 3H), 1.27 – 1.00 (m, 4H), 0.77 – 0.65 (m, 1H), 0.60 – 0.46 (m, 2H), 0.43 – 0.29 (m, 1H). **LC-MS (ESI)**: m/z = 454.5 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 243. 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 581a)**



**Preparación de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol (1.0 g, 1.93 mmol) en 1,4-dioxano:agua (20 ml, 9:1) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de

*terc*-butilo (0.71 g, 2.32 mmol) y fosfato de potasio (1.6 g, 7.72 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió $PdCl_2$(dppf) (0.14 g, 0.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (100-200) en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-35 % en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 60 %) en forma de un semisólido de color verde claro.

**LCMS (ESI):** *m/z*= 621.58 $(M+H)^+$

**Preparación de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una mezcla de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0.80 g, 0.17 mmol) en THF: MeOH (1:1; 32 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0.8 g; p/p). La mezcla de reacción se mantuvo en un agitador parr en una atmósfera de $H_2$ (60 psi) durante 6 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.53 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LCMS (ESI):** *m/z* = 445.43 $(M+H)^+$

**Preparación de 3-(7-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.53 g, 5.16 mmol) en DCM (5.3 ml) a 0 °C se le añadió TFA (5.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con dietil

éter y se secó al vacío para obtener 3-(7-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.49 g, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino

**LCMS (ESI):** *m/z*= 345.38 $(M+H)^+$

**Preparación de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 9-formil-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (257 mg, 914 µmol), 3-(7-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona, HCl (290 mg, 761 µmol) y acetato de potasio (224 mg, 2.28 mmol) se suspendió en THF (5.00 ml) y DMF (0.750 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de color blanco después se trató toda de una vez con triacetoxiborohidruro de sodio (242 mg, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 ml), después se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (378 mg). **LC-MS (ESI):** m/z = 610.4 $[M+H]^+$.

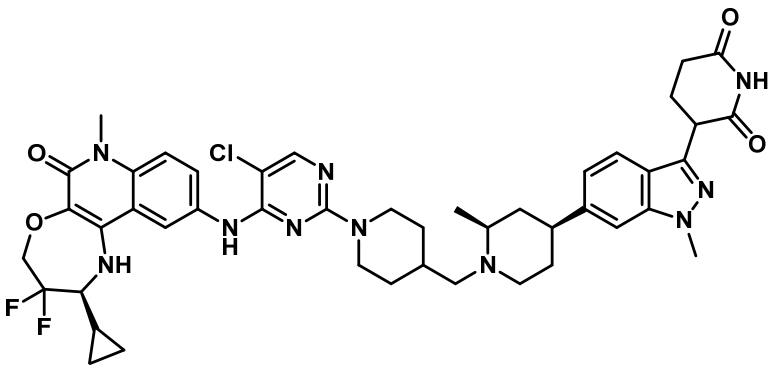
**Preparación de diclorhidrato de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una solución de 9-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (377 mg, 618 µmol) en dioxano (2.00 ml) se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (4.00 ml, 16.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para obtener diclorhidrato de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (381 mg), que se usó tal cual sin purificación adicional. **LC-MS (ESI):** m/z = 510.3 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (209 mg, 446 µmol), diclorhidrato de 3-(6-(1-((3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 343 µmol) y CsF (209 mg, 1.37 mmol) en DMSO (2.00 ml) se trató con DIEA (299 µl, 1.72 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(1-((3-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (62.8 mg) en forma de un sólido de color blanco. **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 2H), 7.08 – 6.91 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.52 – 4.31 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 3.22 (s, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 4H), 2.65 – 2.50 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 3H), 2.14 – 2.02 (m, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 4H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 4H), 1.07 – 0.91 (m, 4H), 0.68 – 0.60 (m, 1H), 0.50 – 0.39 (m, 2H), 0.28 (s, 1H). **LC-MS (ESI):** m/z = 471.4 $[M+2H]^{2+}$.

**Ejemplo 244: 3-[6-[(2*S*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 538c)**



**Preparación de (2*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona**

Una mezcla de (2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (1.5 g, 4.27 mmol, 1 *equiv.*), Pd/C (4.54 g, 4.27 mmol, pureza del 10 %, 1 *equiv.*) en EtOH (20 ml) se desgasificó y se purgó con $H_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h en una atmósfera de $H_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona (1.1 g, en bruto, sólido de color amarillo) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 322.0 $[M+H]^+$

**Preparación de (2*S*)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona**

A una solución de (2*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona (1.1 g, 3.42 mmol, 1 *equiv.*) y 2,4,5-tricloropirimidina (753.51 mg, 4.11 mmol, 1.2 *equiv.*) en NMP (12 ml) se le añadió DIEA (1.77 g, 13.69 mmol, 2.39 ml, 4 *equiv.*). La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~50 %/éter de

petróleo) para proporcionar (2*S*)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona (1.4 g, 2.69 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 468.0 $[M+H]^+$.

**Preparación de (2*S*)-2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2*S*)-2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 46.89 mmol, 1 *equiv.*) en THF (20 ml) se le añadió LiHMDS (1 M, 56.27 ml, 1.2 *equiv.*) gota a gota a -78 °C durante 15 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (21.78 g, 60.95 mmol, 1.3 *equiv.*) en THF (20 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NH_4Cl$ (50 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml ×3), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($SiO_2$, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 5/1) para proporcionar (2*S*)-2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 14.48 mmol) en forma de un aceite incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 290.0 $[M-tBu+H]^+$.

**Preparación de (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2*S*)-2-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 14.48 mmol, 1 *equiv.*), ácido (1-metilindazol-6-il)borónico (3.06 g, 17.37 mmol, 1.2 *equiv.*), $Na_2CO_3$ (4.60 g, 43.44 mmol, 3 *equiv.*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.06 g, 1.45 mmol, 0.1 *equiv.*) en 1,4-dioxano (35 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 h en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar 1,4-dioxano. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo

(100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~10 %/éter de petróleo) para proporcionar (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 3.48 mmol) en forma de un aceite incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 328.2 $[M+H]^+$

**Preparación de (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 3.67 mmol, 1 *equiv.*) y Pd/C (1.95 g, 1.83 mmol, pureza del 10 %, 0.5 *equiv.*) en MeOH (3 ml) se desgasificó y se purgó con $H_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h en una atmósfera de $H_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, en bruto) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 330.2 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.34 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.93 (td, J = 6.4, 10.7 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 2.8, 7.6, 14.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H),.22 (ddd, J = 6.4, 10.0, 14.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 1H), 1.74 -1.53 (m, 2H), 1.43 (d, J = 4.0 Hz, 9H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

**Preparación de (2*S*)-4-(3-yodo-1-metil-indazol-6-il)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2*S*)-2-metil-4-(1-metilindazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 3.34 mmol, 1 *equiv.*) en DMSO (12 ml) se le añadió NIS (1.13 g, 5.01 mmol, 1.5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml × 3) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó sobre $Na_2SO_4$, se

filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~30 %/éter de petróleo) para proporcionar (2*S*)-4-(3-yodo-1-metil-indazol-6-il)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, 1.74 mmol) en forma de un aceite de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 456.1 $[M+H]^+$

**Preparación de (2S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (2*S*)-4-(3-yodo-1-metil-indazol-6-il)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 1.76 mmol, 1 *equiv.*), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (733.19 mg, 1.76 mmol, 1 *equiv.*), $Cs_2CO_3$ (1.72 g, 5.27 mmol, 3 *equiv.*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (128.56 mg, 175.70 µmol, 0.1 *equiv.*) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~30 %/éter de petróleo) para proporcionar (2*S*)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 1.21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 619.7 $[M+H]^+$.

**Preparación de (2S,4S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2S,4R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de (2S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1.62 mmol, 1 *equiv.*) se separaron mediante SFC para proporcionar (2S,4S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 484.84 µmol) y (2S,4R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-

piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 274.74 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 619.6 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.26 (m, 8H), 6.96 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.31 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

**LC-MS (ESI):** m/z = 619.3 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.26 (m, 8H), 6.95 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.05 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (s, 3H)

**Preparación de (2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 484.84 µmol, 1 *equiv.*) en $CF_3CH_2OH$ (5 ml) se le añadieron Pd/C (515.97 mg, 484.84 µmol, pureza del 10 %, 1 *equiv.*) y $Pd(OH)_2$ (680.88 mg, 484.84 µmol, pureza del 10 %, 1 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 340.50 µmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 441.1 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.67 (ddd, J = 3.2, 7.2, 13.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.16 (qd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H),

1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

**Preparación de 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de (2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 340.50 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml)/HCl/dioxano (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, en bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 341.1 $[M+H]^+$.

**Preparación de 4-[[(2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (150 mg, 440.63 µmol, 1 *equiv.*) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (140.96 mg, 660.95 µmol, 1.5 *equiv.*) en DCM (2 ml) se le añadieron AcOH (26.46 mg, 440.63 µmol, 25.22 µl, 1 *equiv.*) y $NaBH(OAc)_3$ (140.08 mg, 660.95 µmol, 1.5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~20 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-[[(2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 334.76 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 538.4 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 6H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.49 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.10 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.04 - 0.90 (m, 2H).

**Preparación de 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de 4-[[(2*S*,4*S*)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-2-metil-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180.00 mg, 334.76 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml) /TFA (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se diluyó con $Na_2CO_3$ (ac.) (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (90 mg, 205.68 µmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**LC-MS (ESI):** m/z = 438.2 $[M+H]^+$.

**Preparación de 3-[6-[(2*S*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una mezcla de 3-[1-metil-6-[(2*S*,4*S*)-2-metil-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (85 mg, 194.25 µmol, 1 *equiv.*), (2*S*)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6-ona (90.96 mg, 194.25 µmol, 1 *equiv.*) y TEA (78.62 mg, 777.01 µmol, 108.15 µl, 4 *equiv.*) en DMSO (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-[6-[(2*S*,4*S*)-1-[[1-[5-cloro-4-[[(2*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-4-piperidil]metil]-2-metil-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (56.72 mg, 63.28 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

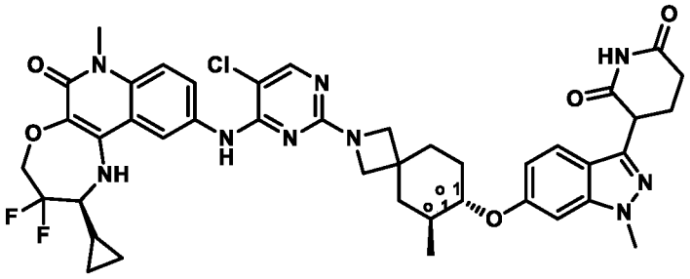
**LC-MS (ESI):** m/z = 869.4 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6, 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.56 (m, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.34 (dt, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 4H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.57 - 0.46 (m, 2H), 0.40 - 0.29 (m, 1H)

**Ejemplo 245: 3-[6-[[(6S,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 492b)**



**Preparación de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de LiHMDS (55.935 g, 334.28 ml, 1 molar, 2 *equiv.*, 334.28 mmol) en THF (200 ml) en una atmósfera de $N_2$ se le añadió una solución de 7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 1 *equiv.*, 167.14 mmol) en THF (200 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de yodometano (47.448 g, 20.8 ml, 2 *equiv.*,

334.28 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de $NH_4Cl$ (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml × 2), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1) para proporcionar 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (27 g, 0.11 mol) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 3.83 (s a, 2H), 3.53 (s a, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 4.4,13.6 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

**Preparación de 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 6-metil-7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (26 g, 102.63 mmol, 1 *equiv.*) en MeOH (300 ml) se le añadió $NaBH_4$ (11.65 g, 307.89 mmol, 3 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (90 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 2), se secaron durante $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 6/1) para obtener 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (6.8 g, 21.54 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN:**(400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 3.69 - 3.48 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 1H),1.43 (s, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 3H), 1.01 (br d, J = 6.0 Hz, 3H)

**Preparación de (6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo, (6R,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo, (6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-**

**carboxilato de *terc*-butilo y (6R,7R)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2.6 g, 10.18 mmol, 1 *equiv.*) se separaron mediante SFC para obtener (6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo, (6R,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo, (6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo y (6R,7R)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

**LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

**LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

**LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN:** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 4.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 5H), 1.36(s, 9H), 0.85 (br d, J = 6.0 Hz, 3H).

**$^1$H RMN:**(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 4.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 5H), 1.36(s, 9H), 0.88 - 0.81 (m, 3H)**.**

**$^1$H RMN:**(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (s a, 2H), 3.42 (s a, 2H), 2.85 (tt, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 1.83- 1.63 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.22 - 1.02 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

**$^1$H RMN:**(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (s a, 2H), 3.42 (s a, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.79 - 1.65(m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.21 - 1.02 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

**Preparación de (6S,7S)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1 g, 2.00 mmol, 1 *equiv.*), (6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.02 g, 4.00 mmol, 2 *equiv.*), Ir[dF($CF_3$)ppy]$_2$(dtbpy)($PF_6$) (22.42 mg, 19.98 µmol, 0.01 *equiv.*), $NiCl_2$.dtbbpy (39.77 mg, 99.92 µmol, 0.05 *equiv.*), quinuclidina (22.22 mg, 199.85 µmol, 0.1 *equiv.*) y TMP (564.58 mg, 4.00 mmol, 678.58 µl, 2 *equiv.*) en MeCN (33 ml) se purgó con nitrógeno tres veces.

Después, el vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de un LED azul y se irradió a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/éter de petróleo) para obtener (6S,7S)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g, 1.66 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 675.5 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 7.30 – 7.28 (m,1H), 6.64 - 6.53 (m, 2H), 5.43 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (s, 5H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.00 - 0.95 (m, 3H).

**Preparación de (6S,7S)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6S,7S)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.30 g, 1.93 mmol, 1 *equiv.*) en $CF_3CH_2OH$ (13 ml) se le añadieron Pd/C (615.03 mg, 577.93 µmol, pureza del 10 %, 0.3 *equiv.*) y AcOH (11.57 mg, 192.64 µmol, 11.03 µl, 0.1 *equiv.*) en una atmósfera de $N_2$. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con $H_2$. La mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ 15 Psi a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60-100 %/éter de petróleo) para obtener (6S,7S)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 792.92 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 497.4 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.00 ( s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H),

1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

**Preparación de 3-[1-metil-6-[[(6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6S,7S)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 805.48 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[[(6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (590 mg, en bruto, TFA) en forma de una goma incolora

**LC-MS (ESI):** m/z = 397.3 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-[6-[[(6S,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (100 mg, 213.55 µmol, 1 *equiv.*) en DMSO (1 ml) se le añadieron TEA (86.43 mg, 854.18 µmol, 118.89 µl, 4 *equiv.*) y 3-[1-metil-6-[[(6S,7S)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (101.60 mg, 256.26 µmol, 1.2 *equiv.*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-[6-[[(6S,7S)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7S*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-

azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (36.27 mg, 43.03 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

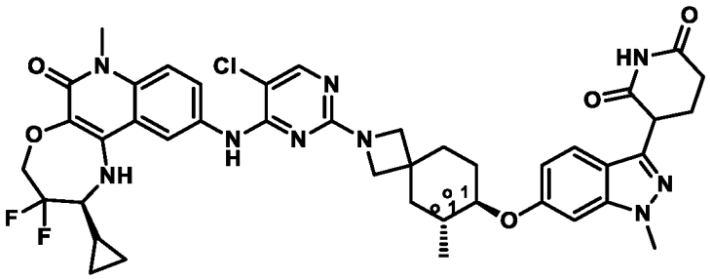
**LC-MS (ESI):** m/z = 828.2 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 - 8.18 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 4H), 0.98 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.78 - 0.66 (m, 1H), 0.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.42 - 0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 246: 3-[6-[[(6R,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 492c)**



**Preparación de (6R,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1 g, 2.00 mmol, 1 *equiv.*), (6R,7R)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.02 g, 4.00 mmol, 2 *equiv.*), Ir[dF($CF_3$)ppy]$_2$(dtbpy)($PF_6$)

(22.42 mg, 19.98 µmol, 0.01 *equiv.*), $NiCl_2$.dtbbpy (39.77 mg, 99.92 µmol, 0.05 *equiv.*), quinuclidina (22.22 mg, 199.85 µmol, 0.1 *equiv.*) y TMP (564.58 mg, 4.00 mmol, 678.58 µl, 2 *equiv.*) en MeCN (33 ml) se desgasificó tres veces. Después, el vial de reacción se selló con parafilm, se colocó a 2 cm de un LED azul y se irradió a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-30 %/éter de petróleo) para obtener (6R,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1.25 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 675.5 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 2H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 3.99 - 3.97 (m, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 5H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.00 - 0.94 (m, 3H)

**Preparación de (6R,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (6R,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 1.33 mmol, 1 *equiv.*) en $CF_3CH_2OH$ (9 ml) se le añadieron Pd/C (425.79 mg, 400.10 µmol, pureza del 10 %, 0.3 *equiv.*) y AcOH (8.01 mg, 133.37 µmol, 7.63 µl, 0.1 *equiv.*) en atmósfera de $N_2$. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con $H_2$. La mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ (15 psi) a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60-100 %/éter de petróleo) para obtener (6R,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 637.61 µmol) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 497.4 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

**Preparación de 3-[1-metil-6-[[(6R, 7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

A una solución de (6R,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 644.39 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[[(6R,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (480 mg, en bruto) en forma de una goma incolora

**LC-MS (ESI):** m/z = 397.3 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-[6-[[(6R,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (100 mg, 213.55 µmol, 1 *equiv.*) en DMSO (1 ml) se le añadieron TEA (86.43 mg, 854.18 µmol, 118.89 µl, 4 *equiv.*) y 3-[1-metil-6-[[(6R, 7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (101.60 mg, 256.26 µmol, 1.2 *equiv.*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-[6-[[(6R,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-

oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6R*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (27.57 mg, 32.03 µmol) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

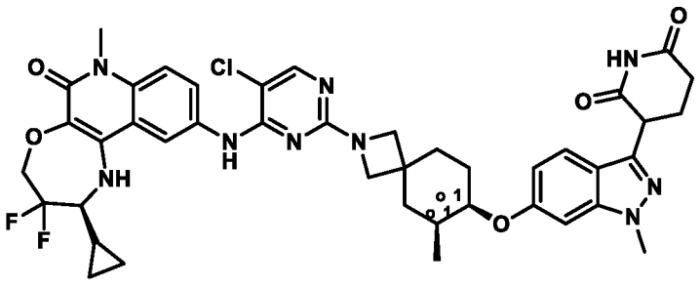
**LC-MS (ESI):** m/z = 828.3 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.17 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.68 (m, 1H), 0.58 - 0.47 (m, 2H), 0.42 - 0.30 (m, 1H).

**Ejemplo 247: 3-[6-[[(6S,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metilindazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 492d)**



**Preparación de (6S,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.5 g, 1.96 mmol, 1 *equiv.*), 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-ol (1.03 g, 2.35 mmol, 1.2 *equiv.*) y 2-(tributilfosfanilidene) acetonitrilo (519.85 mg, 2.15 mmol, 1.1 *equiv.*) en tolueno (6 ml) se desgasificó y se purgó con $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar tolueno. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener (6S,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0.52 g, 770.57 µmol) en forma de un aceite de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 675.4 $[M+H]^+$

**Preparación de (6S,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

Una mezcla de (6S,7R)-7-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 740.93 µmol, 1 *equiv.*), Pd/C (236.55 mg, 222.28 µmol, pureza del 10 %, 0.3 *equiv.*) y AcOH (4.45 mg, 74.09 µmol, 4.24 µl, 0.1 *equiv.*) en $CF_3CH_2OH$ (6 ml) se desgasificó y se purgó con $H_2$ tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de $H_2$. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~65 %/éter de petróleo) para obtener (6S,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 382.60 µmol) en forma de un aceite incoloro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 497.5 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-[1-metil-6-[[(6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona**

Una solución de (6S,7R)-7-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]oxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 402.74 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (1.5 ml) y TFA (0.5 ml) se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-metil-6-[[(6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (155 mg, 387.03 µmol) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 397.3 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.87 (s, 1H), 8.74 - 8.52 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.79 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

**Preparación de 3-[6-[[(6S,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metilindazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución de (2S)-2-ciclopropil-10-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3,3-difluoro-7-metil-2,4-dihidro-1H- [1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6-ona (100 mg, 213.55 µmol, 1 *equiv.*) y 3-[1-metil-6-[[(6S,7R)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (101.60 mg, 256.26 µmol, 1.2 *equiv.*) en DMSO (1.5 ml) se le añadió $Et_3N$ (86.43 mg, 854.18 µmol, 118.89 µl, 4 *equiv.*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-[6-[[(6S,7R)-2-[5-cloro-4-[[(2S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-2,4-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il]amino]pirimidin-2-il]-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il]oxi]-1-metilindazol-3-il]piperidin-2,6-diona [3-(6-(((6S*,7R*)-2-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (34.95 mg,

41.85 µmol) en forma de un sólido de color amarillo.

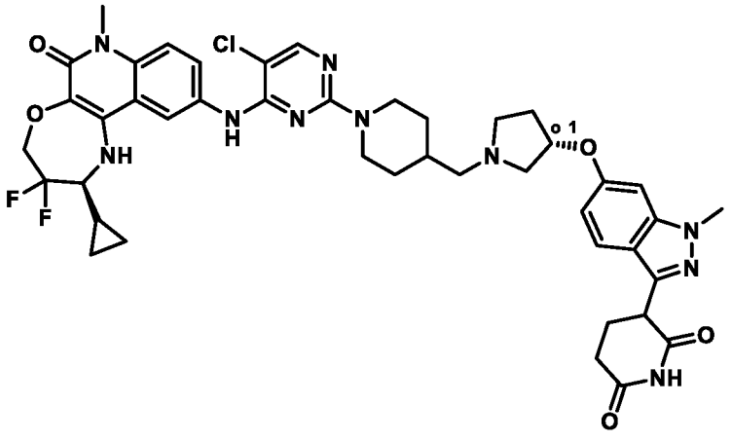
**LC-MS (ESI):** m/z = 828.4 $[M+H]^+$.

**$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.27 - 6.09 (m, 1H), 4.57 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.78 - 0.62 (m, 1H), 0.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 1H).

**Ejemplo 248: 3-(6-(((S)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((S*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 575a)**



**Preparación de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1H-indazol (10.0 g, 20.0 mmol) y NaOtBu (5.76 g, 60.00 mmol, 3 *equiv.*) en THF (100.0 ml) se le añadió agua (1.0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta solución se le añadió tBuBrettPhos Pd-G3 (0.85 g, 1.0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa orgánica separada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para obtener 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol (8.70 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z =438.44 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ol (4.0 g, 9.14 mmol) en tolueno (80.0 ml) se le añadieron CMBP (4.41 g, 18.29 mmol) y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.10 g, 27.43 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura de 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (2 x 300 ml) y se lavó con agua (500 ml). La capa orgánica separada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener 3-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.50 g) en forma de un semisólido de color pardo

**LC-MS (ESI):** m/z =607.59 $[M+H]^+$

**Preparación de 6-(benciloxi)-3-(1-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol**

A una solución agitada de 3-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.50 g, 9.07 mmol) en DCM (110.0 ml) se le añadió TFA (27.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM (3 x 100 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (50 ml) y se secó para obtener 6-(benciloxi)-3-(1-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (5.50 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 417.34$[M+H]^+$

**Preparación de 4-((3-((3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(benciloxi)-3-(1-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (5.50 g, 13.22 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.63 g, 26.44 mmol) en THF (110.0 ml) se le añadieron $CH_3COONa$ (3.25 g, 39.66 mmol) y AcOH (5.50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta solución se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8.40 g, 39.66 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 10 % en DCM) para obtener 4-((3-((3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 614.53 $[M+H]^+$.

**Preparación de (S)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (R)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de 4-((3-((3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se separaron mediante HPLC quiral para obtener (S)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (R)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-

1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de 4-(((3S)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (S)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.55 g, 0.89 mmol) en THF (22.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (1.10 g). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de celite y se lavó con THF (200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-(((3S)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 526.31 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((S)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((3S)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.45 g, 0.86 mmol) en DCM (9.0 ml) se le añadió TFA (2.25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM (3 x 50 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (15 ml) y se secó para obtener 3-(1-metil-6-(((S)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.45 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 426.44$[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(((S)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((S*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-**

**10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(((S)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.71 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.28 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.0 ml, 5.64 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((S)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((S*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.087 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

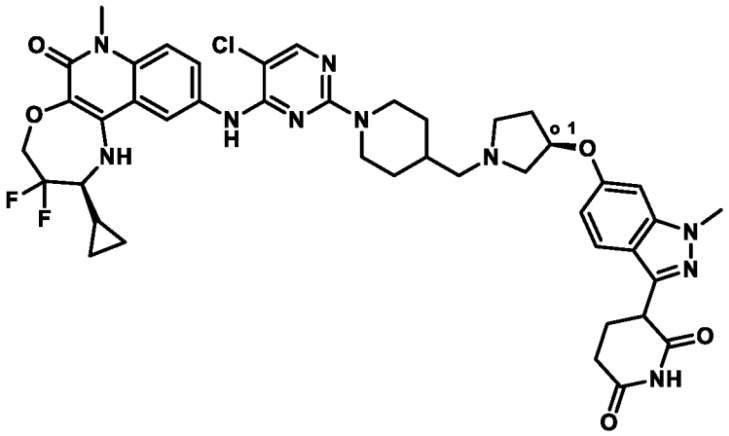
**LC-MS (ESI):** m/z = 857.50 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 6.17 ( a, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.44-4.28 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 3H), 2.31-2.30 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.48-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 249: 3-(6-(((R)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(((R*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 575b)**



**Preparación de 4-(((3R)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (R)-4-((3-((3-(6-(benciloxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.75 g, 1.22 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (1.50 g, 200 % p/p). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml), se filtró a través de celite y se lavó con THF (300 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 4-(((3R)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 526.58 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(1-metil-6-(((R)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 4-(((3R)-3-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g,

1.14 mmol) en DCM (12.0 ml) se le añadió TFA (3.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM (3 x 50 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (20 ml) y se secó para obtener 3-(1-metil-6-(((R)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.60 g) en forma de un sólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 426.49$[M+H]^+$

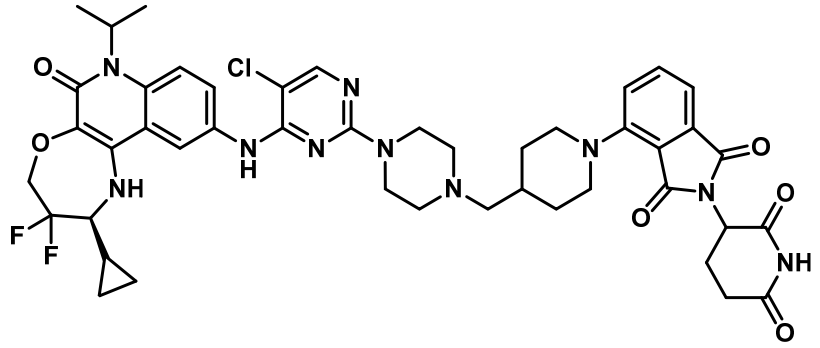
**Preparación de 3-(6-(((R)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((R*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(1-metil-6-(((R)-1-(piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.30 g, 0.71 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino [2,3-c] quinolin-6(7H)-ona (0.13 g, 0.28 mmol) en DMSO (6.0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1.0 ml, 5.64 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(6-(((R)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(((R*)-1-((1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.089 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 857.42 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 10.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.51 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.39-0.25 (m, 1H).

**Ejemplo 250: 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 375a)**



**Preparación de 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 3.52 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió DIPEA (6.14 ml, 35.28 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 min. A esta solución se le añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoroisoindolina-1,3-diona (0.48 g, 1.764 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **(**0.850 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 540.66 $[M+H]^+$

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

A una solución agitada de 4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.85 g, 1.57 mmol) en DCM (8.5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4.2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con dietil éter para obtener 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (0.7 g) en forma de un sólido de color blanco.

**LC-MS (ESI):** m/z = 440.23 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona**

A una solución agitada de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (0.15 g, 0.341 mmol) en DMSO (3.0 ml) se le añadió DIPEA (0.59 ml, 3.413 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 min. A esta solución se le añadió (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.10 g, 0.205 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y el precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC PREP para obtener 4-(4-((4-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-isopropil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (0.029 g) en forma de un sólido de color blanco.

**$^1$H RMN 400 MHz, DMSO-d6:** δ 11.08 (s a, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s a, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.35-7.31(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.07-

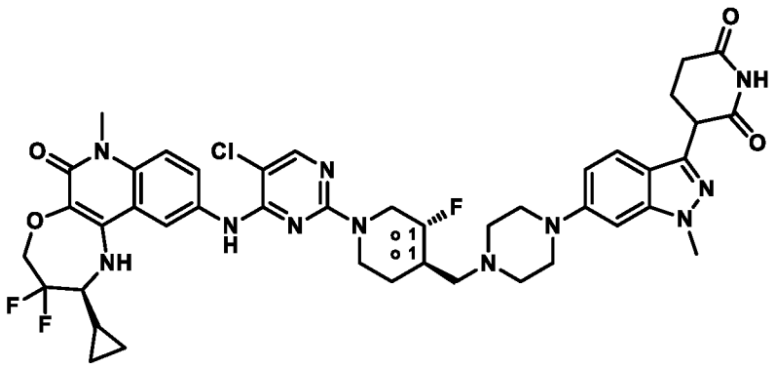
5.04 (m, 2H), 4.43-4.39 (m, 2H), 3.70-3.61 (s a, 6H), 3.22-2.89 (m, 1H), 2.86-2.64 (t, *J* = 11.9 Hz, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.21-2.20 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.83-1.80 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.32-1.29 (d, J=10.6 Hz, 3H), 0.72-0.71 (s a, 1H), 0.54-0.51 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H).

**LC-MS (ESI):** m/z = 899.50 $[M+H]^+$

**Ejemplo 251: 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 578a)**



**Preparación de trans-4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(benciloxi)-5-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (1.40 g, 3.36 mmol) y ácido trans-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico (0.83 g, 3.36 mmol) en THF (28.0 ml) se le añadieron DIPEA (1.7 ml, 10.08 mmol) y anhídrido propilfosfónico (5.34 g, 16.80 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa

orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo) para obtener trans-4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.01 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 645.35 $[M+H]^+$

**Preparación de trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de trans-4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.01 g, 1.56 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $BH_3$.DMS (puro) (5.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml), se concentró y se codestiló con metanol (30.0 ml) para obtener un producto en bruto (en forma de un complejo de borano y DMS). A este residuo se le añadió MeOH (150 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó para obtener trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 631.56 $[M+H]^+$

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 g) se separaron mediante purificación por SFC quiral para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un

sólido de color blanquecino (0.35 g) y (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.35 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 631.67 [M+H]+

**LC-MS (ESI):** m/z = 631.67 [M+H]+

**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.55 mmol) en THF (35 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (0.35 g, 0.028 mmol). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 20 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter y se secó para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.55 mmol) en DCM (9.0 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(6-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 433.28 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(6-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.452 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.063 g, 0.136 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-(6-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.043 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

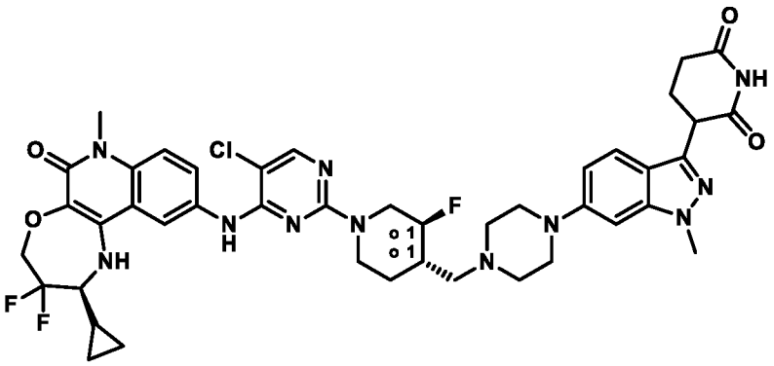
**LC-MS (ESI):** m/z = 874.49 $[M+H]^{+\cdot}$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.47 (q, *J* = 9.20 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 5H), 4.20 (s a, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.24 (s a, 6H), 3.09 (t, *J* = 12.00 Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.50 (a, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.80-0.71 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 1H).

**Ejemplo 252: 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(6-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 578b)**



**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.55 mmol) en THF (35 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (0.35 g, 0.028 mmol). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 20 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter y se secó para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g) en forma de un semisólido de color pardo claro.

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.36 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.30 g, 0.55 mmol) en DCM (9.0 ml) se le añadió TFA (1.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(6-(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 443.24 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(6-(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.452 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.063 g, 0.136 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-(6-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(6-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-

1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.021 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

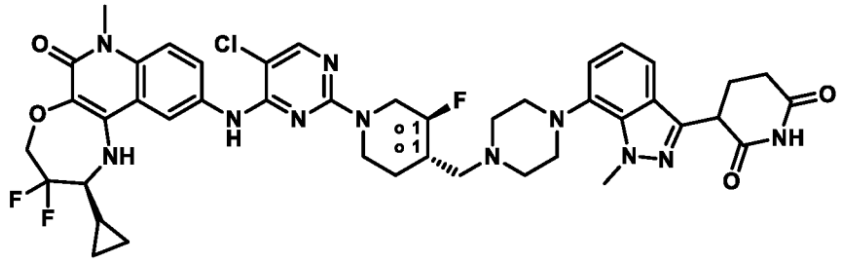
**LC-MS (ESI):** m/z = 874.45 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.47 (q, *J* = 9.20 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.45-4.23 (m, 5H), 4.06 (a, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.30-3.13 (m, 7H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.45 (a, 4H), 2.50-2.22 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.71 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 0.52 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.34 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H).

**Ejemplo 253: 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 579b)**



**Preparación de trans-4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (1.60 g, 3.85 mmol) y ácido trans-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico (0.95 g, 3.85 mmol) en THF (32.0 ml) se le añadió

DIPEA (2.0 ml, 11.55 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió anhídrido propilfosfónico (6.12 g, 19.25 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo) para obtener trans4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.30 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 645.35 $[M+H]^+$

**Preparación de trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de trans4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.30 g, 2.01 mmol) en THF (26.0 ml) se le añadió $BH_3$.DMS (puro) (6.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml), se concentró y se codestiló con metanol (30 ml x 2) para obtener un producto en bruto (en forma de un complejo de Borano y DMS). A este residuo se le añadió MeOH (150 ml) y la mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó para obtener trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 631.67 [M+H]+

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.20 g) se separaron mediante purificación por SFC quiral para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.60 g) y (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (0.50 g).

**Preparación de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.60 g, 0.95 mmol) en THF (60.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (0.72 g, 120 % p/p). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (80 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter y se secó para obtener (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.40 g, 0.74 mmol) en DCM (12.0 ml) se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(7-(4-

(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.41 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 443.54[M+H]$^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.085 g, 0.18 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((3S*,4S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.05 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 874.49 [M+H]$^+$

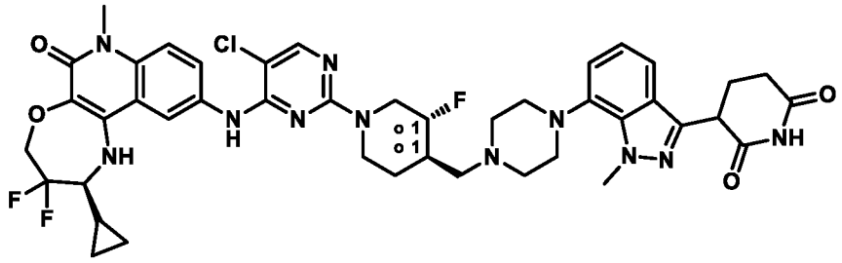
**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.88 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 6.17 (s a, 1H), 4.42-4.23 (m, 8H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24-2.71 (m, 9H), 2.67-2.61 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 3H), 2.19-1.90

(m, 4H), 1.38-1.16 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.52 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.35-0.31 (m, 1H).

**Ejemplo 254: 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 579a)**



**Preparación de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.50 g, 0.79 mmol) en THF (50.0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % (0.50 g, 100 % p/p). La mezcla se agitó a una presión de $H_2$ (80 psi) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter y se secó para obtener (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.44 g) en forma de un semisólido de color pardo.

**LC-MS (ESI):** m/z = 543.57 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.44 g, 0.81 mmol) en DCM (13.2 ml) se le añadió TFA (2.20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (3 x 30 ml) para obtener el producto en bruto que se trituró con dietil éter (3 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.40 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 443.24 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.20 g, 0.45 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.085 g, 0.18 mmol) en DMSO (2.0 ml) se le añadió DIPEA (2.0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((3R*,4R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-

hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.035 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

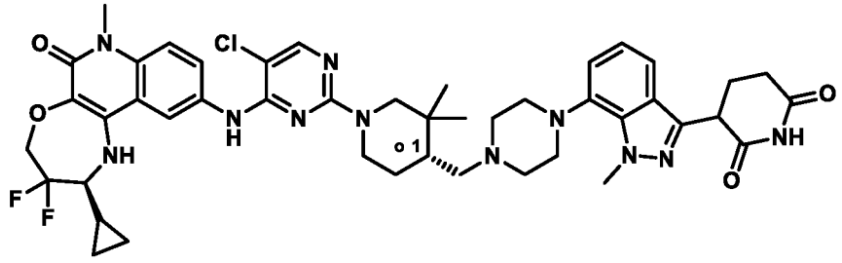
**LC-MS (ESI):** m/z = 874.49 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (s a, 1H), 4.46-4.24 (m, 8H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.20-2.75 (m, 9H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H).

**Ejemplo 255: 3-(7-(4-(((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-(((R*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 582a)**



**Preparación de 4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 6-(benciloxi)-5-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-ol (2.0 g, 4.81 mmol) y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilpiperidin-4-carboxílico (1.23 g, 4.81 mmol) en THF (40 ml) se le añadió

DIPEA (2.5 ml, 14.45 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió anhídrido propilfosfónico (2.29 g, 7.17 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo) para obtener 4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 655.35 $[M+H]^+$

**Preparación de 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carbonil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.6 g, 0.916 mmol) en THF (12.0 ml) se le añadió $BH_3$.DMS (puro) (9.0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml), se concentró y se codestiló con metanol (30 ml x 2) para obtener un producto en bruto (en forma de un complejo de Borano y DMS). A este residuo se le añadió MeOH (150 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó para obtener 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 641.42 $[M+H]^+$

**Preparación de (R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Los estereoisómeros de 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se separaron mediante purificación por SFC para obtener (R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de (4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de(R)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.14 g, 0.218 mmol) en THF (28 ml) se le añadieron DMF (0.5 ml), ácido acético (0.1 ml) y hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0.33 g, 300 % p/p). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se recogió y se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener (4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.11 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.41 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución de (4R)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.11 g, 0.199 mmol) en DCM (3.3 ml) se le añadió TFA (0.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) para obtener 3-(7-(4-(((R)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.13 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.60[M+H]$^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((R)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.13 g, 0.28 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.053 g, 0.11 mmol) en DMSO (1.3 ml) se le añadió DIPEA (1.3 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((R)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.031 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.54 [M+H]$^+$

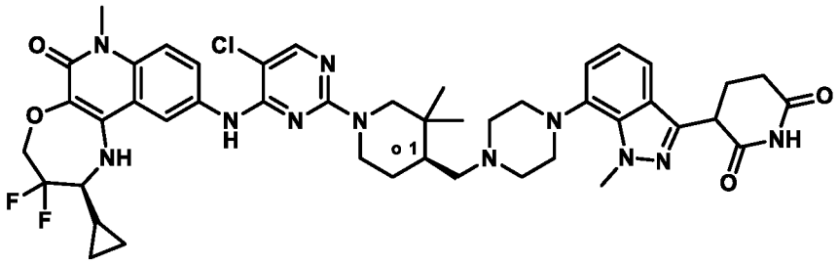
**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 3.20 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.19 (s a, 1H), 4.57-4.31 (m, 4H), 4.32 (s, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21-2.71 (m, 7H), 2.65-2.59 (m, 4H), 2.41-2.29(m, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.79 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 3H), 0.92 (s a, 3H), 0.70 (s a, 4H), 0.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.40-0.39 (m, 1H).

**Ejemplo 256: 3-(7-(4-(((S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

**[3-(7-(4-(((S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-**

**3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

**(Compuesto 582b)**



**Preparación de (4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución agitada de (S)-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.1 g, 0.156 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron DMF (0.5 ml), ácido acético (0.1 ml) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0.30 g, 300 % p/p). La mezcla se agitó a presión de hidrógeno (80 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se recogió y se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó mediante trituración con dietil éter para obtener (4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.10 g).

**LC-MS (ESI):** m/z = 553.41 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona**

A una solución agitada de (4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.10 g, 0.18 mmol) en DCM (3.0 ml) se le añadió TFA (0.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (2 x 20 ml) para obtener un producto en bruto que se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(7-(4-(((S)-

3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

**LC-MS (ESI):** m/z = 453.29 $[M+H]^+$

**Preparación de 3-(7-(4-(((S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona]**

A una solución agitada de 3-(7-(4-(((S)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona (0.14 g, 0.30 mmol) y (S)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (0.057 g, 0.12 mmol) en DMSO (1.4 ml) se le añadió DIPEA (1.4 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener 3-(7-(4-(((S)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona [3-(7-(4-(((S*)-1-(5-cloro-4-(((S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona] (0.03 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

**LC-MS (ESI):** m/z = 884.54 $[M+H]^+$

**$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$)**: δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.57-4.30 (m, 4H), 4.32 (s, 3H), 4.23 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.14-2.72 (m, 8H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.18-2.10

(m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.40-1.12 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.71 (s, 4H), 0.52 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.35-0.36 (m, 1H).

Se sintetizan compuestos adicionales de la presente divulgación usando métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores:

| **Ejemplo N.º** | **Compuesto N.º** | **LCMS (ESI)** | **$^1$H RMN** |
|---|---|---|---|
| **181** | **496a** | m/z = 869 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.49 – 4.28 (m, 3H), 4.26 – 4.20 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.24 – 2.74 (m, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.38 (m, 7H), 1.38 – 1.18 (m, 3H), 1.10 – 0.93 (m, 2H), 0.71 (s, 1H), 0.50 (s, 2H), 0.31 (s, 1H), 0.10 – 0.05 (m, 2H). |
| **182** | **497a** | m/z = 887.7 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 6.14 (s a, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.26 (br dd, *J* = 5.1, 9.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (s a, 4H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 4H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 2.09 (br dd, *J* = 5.6, 13.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.41 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H), 1.27 (br dd, *J* = 4.6, 8.9 Hz, 1H), 0.94 (s a, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 1H), 0.45 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.35 - 0.22 (m, 1H). |
| **183** | **498a** | m/z = 882.49 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.98-8.86 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 6H), 3.57 (s, 4H), 3.23-3.16 (m, 8H), 2.85-260 (m, 5H), 2.40-2.30 (m,1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 3H), 1.45-1.22 (m, 5H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 1H). |
| **184** | **500a** | m/z = 885.47 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.76 (s 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.18 (s a, 1H), 4.57-4.31 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 6H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 7H), 1.23-1.21 (m, 5H), 1.11-1.07 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.51-0.52 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 1H). |
| **185** | **501a** | m/z = 831.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.65 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 1H), 5.18 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.53 - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.29 (m, 1H), 4.55 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.59 (br d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.12 (br dd, *J* = 5.6, 11.9 Hz, 1H), 1.91 (br d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 4H), 0.78 - 0.67 (m, 1H), 0.53 (s a, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 1H) |
| **186** | **502a** | m/z = 831.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.3, 10.3 Hz, 1H), 6.47 (br dd, *J* = 4.1, 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s a, 1H), 4.76 (s a, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 4H), 3.70 - 3.62 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.89 (br d, *J* = 10.1 Hz, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 2H), 0.43 - 0.30 (m, 1H) |
| **187** | **503a** | m/z = 827.7 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.84 - 10.76 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.1, 9.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.56 (s a, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 5H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (br d, *J* = |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.81 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H) |
| **188** | **504a** | m/z = 871.1 $[M+H]^+$ | **1H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.29 – 3.10 (m, 8H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 4H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 4H), 1.59 – 1.41 (m, 3H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 0.74 – 0.65 (m, 1H), 0.57 – 0.46 (m, 2H), 0.42 – 0.31 (m, 1H). |
| **189** | **508a** | m/z = 840.7 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.7, 9.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.3, 8.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s a, 1H), 5.66 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 7H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.60 (t a, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.70 (br d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.47 (s a, 2H), 1.40 - 1.19 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 7H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.52 (t a, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.41 - 0.27 (m, 1H). |
| **190** | **509a** | m/z = 868.41 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19-6.97 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.56-4.35 (m, 6H), 4.19-4.16 (m, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38-3.26 (s, 3H), 3.03-2.59 (m, 5H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H), 0.71 (s a, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 1H). |
| **191** | **511a** | m/z = 885.47 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s a, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.56 (s a, 2H), 4.43-4.40 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s a, 1H), 2.64-2.49 (m, 6H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.76-1.47 (m, 8H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). |
| **192** | **512a** | m/z = 914.48 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s a, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 6.40, 2.20 Hz, 2H), 6.99-7.01 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.50-4.31 (m, 3H), 4.29-4.01 (m, 5H), 3.81-3.51 (m, 5H), 3.13-3.10 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 6H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 3H), 1.21-0.94 (m, 6H), 0.80-0.68 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 1H). |
| **193** | **512b** | m/z = 914.48 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 3H), 7.81 (dd, *J* = 7.60, 1.60 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 11.2, 2.00 Hz, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.16 (s a, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.39-4.30 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.20-3.60 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.30-3.00 (m, 7H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.66-1.43 (m, 3H), 1.06-0.71 (m, 11H), 0.65-0.60 (m, 1H), 0.58-0.0.48 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 1H). |
| **194** | **513a** | m/z = 853.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.14 – 6.93 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.44 – 6.38 (m, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.14 – 3.89 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 3H), 2.41 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.53 (m, 1H), 1.46 – 0.90 (m, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.57 – 0.41 (m, 2H), 0.37 – 0.25 (m, 1H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **195** | **514a** | m/z = 871.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.88 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.8, 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.22 (s a, 1H), 5.38 (s a, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 3H), 4.28 - 4.05 (m, 5H), 3.68 (br d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 3.61 - 3.20 (m, 16H), 3.14 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.70 (br d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.60 - 0.47 (m, 2H), 0.41 - 0.29 (m, 1H) |
| **196** | **518a** | m/z = 785.7 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.27- 6.09 (m, 3H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 5H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 0.77 - 0.67 (m, 1H), 0.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.44 - 0.33 (m, 1H) |
| **197** | **519a** | m/z = 813.3 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.83 (s, 1H), 8.79 - 8.50 (m, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.29 (m, 2H), 7.02 - 6.52 (m, 1H), 6.45 - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 6.33 (m, 1H), 6.32 - 6.11 (m, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 3H), 3.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 6H), 2.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.62 - 1.09 (m, 6H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.40 - 0.26 (m, 1H) |
| **198** | **520a** | m/z = 799.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.2, 12.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 5H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 2H), 0.45 - 0.31 (m, 1H) |
| **199** | **521a** | m/z = 839.48 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.21-7.08 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 5H), 3.58 (m, 5H), 3.23-3.02 (m, 7H), 2.79 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.16(m, 2H), 1.85-1.82 (m, 3H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.39-1.34 (m, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.52-0.51 (m, 2H), 0.32 (m,1H). |
| **200** | **524a** | m/z = 786.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.92 - 10.77 (m, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.10 (m, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 0.79 - 0.62 (m, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.29 (m, 1H) |
| **202** | **527a** | m/z = 842.41 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51-7.26 (m, 2H), 6.99-6.67 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54-3.22 (m, 8H), 3.21 (m, 8H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.50-2.29 (m, 4H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.96-1.92 (s, 2H), 1.1.75 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 1H) |
| **203** | **527b** | m/z = 842.36 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.20 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47-4.24 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 5H), 3.21 (s a, 6H), 2.59-2.55 (m, 7H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.14-2.15 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.67 (s a, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.71 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 0.52 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 0.35 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H). |
| **204** | **529a** | m/z = 856.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.28 - 0.42 (m, 1 H) 0.51 (t a, J=5.94 Hz, 2 H) 0.63 - 0.76 (m, 1 H) 0.96 (br d, J=6.13 Hz, 3 H) 1.28 - 1.40 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 2.05 - 2.31 (m, 5 H) 2.31 - 2.35 (m, 1 H) 2.34 - 2.40 (m, 1 H) 2.57 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 - 2.69 (m, 1 H) 2.79 - 2.89 (m, 1 H) 2.92 - 3.06 (m, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 3 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.18 (s, 1 H) 4.30 - 4.51 (m, 2 H) 6.22 (br d, J=2.63 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 6.51 - 6.60 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=8.94, 4.31 Hz, 2 H) 7.71 (dd, J=9.07, 2.06 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.20 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 10.76 - 10.89 (m, 1 H) |
| **205** | **529b** | m/z = 856.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.51 (t a, J=5.75 Hz, 2 H) 0.66 - 0.75 (m, 1 H) 0.94 (br d, J=6.00 Hz, 3 H) 1.28 - 1.39 (m, 1 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 2.03 - 2.39 (m, 8 H) 2.57 - 2.64 (m, 2 H) 2.64 - 2.74 (m, 2 H) 2.84 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 2.95 (m, 2 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.14 - 3.24 (m, 2 H) 3.34 - 3.46 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.95 - 4.08 (m, 2 H) 4.22 (dd, J=8.76, 5.25 Hz, 1 H) 4.30 - 4.48 (m, 2 H) 6.22 (s a, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.51 - 6.57 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=9.07, 5.19 Hz, 2 H) 7.71 (dd, J=9.32, 1.81 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 10.82 (s, 1 H) |
| **206** | **529c** | m/z = 856.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.31 - 0.40 (m, 1 H) 0.46 - 0.59 (m, 2 H) 0.67 - 0.76 (m, 1 H) 0.95 (br d, J=6.13 Hz, 3 H) 1.28 - 1.39 (m, 1 H) 1.63 - 1.77 (m, 1 H) 2.03 - 2.37 (m, 7 H) 2.57 - 2.74 (m, 4 H) 2.80 - 2.98 (m, 2 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.13 - 3.25 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 4.22 (dd, J=8.88, 5.13 Hz, 1 H) 4.27 - 4.50 (m, 2 H) 6.18 - 6.25 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.49 - 6.60 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=8.82, 7.32 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=9.19, 1.81 Hz, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 8.19 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 10.78 - 10.85 (m, 1 H) |
| **207** | **530a** | m/z = 868.35 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 5H), 4.15-4.01 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.96-2.69 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 5H), 2.36- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.12 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 3H), 0.72-.070 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 1H). |
| **208** | **532a** | m/z = 871.3 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.25 (s a, 1H), 4.50-4.24 (m, 3H), 3.89 (s, 3H). 3.70-3.56 (m, 7H), 3.40-3.10 (m, 11H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.40-0.28 (m, 1H). |
| **209** | **534a** | m/z = 881.3 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.86 - 10.75 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m,1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.71 - 3.63(m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 1.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H),1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 0.78 - 0.63 (m, 1H), 0.63 - 0.43 (m, 2H), 0.42 - 0.29 (m, 1H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **210** | **534b** | m/z = 881.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (s a, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 6.20 (br d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.43 (m, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (br dd, *J* = 6.3, 11.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 3H), 2.01 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 0.72 (s a, 1H), 0.53 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.36 (br d, *J* = 5.1 Hz, 1H) |
| **211** | **535a** | m/z = 831.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.07 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 5H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 5H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 1H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **212** | **537a** | m/z = 870.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 7H), 3.25 – 3.11 (m, 5H), 2.94 – 2.76 (m, 3H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 2.41 – 2.09 (m, 2H), 1.86 – 1.60 (m, 4H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.58 – 0.42 (m, 2H), 0.35 (s, 1H). |
| **213** | **540a** | m/z = 871.33 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.44- 4.34 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 10H), 3.22-3.17 (m, 10H), 2.80 (s a, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H) 2.18-2.17 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.51-0.49 (m, 2H), 0.37-0.35(m, 1H) |
| **214** | **542a** | m/z = 912.38 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.0 (s a, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 24.00 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 11H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 2H), 2.33-2.13 (m, 8H), 1.96- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.88 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 3H), 1.11-1.08 (m, 1H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.51-0.49 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 1H). |
| **215** | **543a** | m/z = 447.3 $[M/2+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.38 (s, 4H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.22 – 3.09 (m, 3H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 2.65 – 2.49 (m, 3H), 2.26 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.71 – 0.55 (m, 1H), 0.47 – 0.38 (m, 2H), 0.29 – 0.20 (m, 1H). |
| **216** | **544a** | m/z = 440.8 $[M/2+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.94 – 4.66 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 3H), 3.85 – 3.73 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.91 – 2.76 (m, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.82 – 0.73 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 0H), 0.68 – 0.56 (m, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 2H), 0.29 – 0.18 (m, 1H). |
| **217** | **546a** | m/z = 440.8 $[M/2+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 – 4.29 (m, 4H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 3.04 – 2.88 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 0.64 – 0.58 (m, 1H), 0.48 – 0.36 (m, 2H), 0.32 – 0.19 (m, 1H). |
| **218** | **548b** | m/z = 842.71 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.24 (a, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 6H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 3H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.52-2.50 (m, 6H), 2.44-2.43 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 2H), 0.79-0.67 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 2H), 0.48-0.39 (m, 1H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **219** | **552a** | m/z = 441.9 $[M/2+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.8, 9.1 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (s a, 1H), 6.21 (s a, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.26 (br dd, *J* = 5.1, 8.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 5H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 2.72 (s a, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.40 - 0.30 (m, 1H) |
| **220** | **553a** | m/z = 441.9 $[M/2+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (s a, 2H), 6.21 (s a, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 5H), 3.51 (br d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.74 (m, 4H), 2.72 - 2.55 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 5H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.78 - 0.66 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.41 - 0.30 (m, 1H) |
| **221** | **554a** | m/z = 888.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.93 – 10.88 (m, 1H), 10.18 – 10.14 (m, 1H), 8.82 – 8.77 (m, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 8.05 – |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 8.01 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.25 – 6.20 (m, 1H), 4.57 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 3H), 3.75 – 3.44 (m, 4H), 3.23 – 2.91 (m, 3H), 2.32 – 1.87 (m, 6H), 1.62 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.39 – 1.21 (m, 3H), 0.91 – 0.64 (m, 4H), 0.55 – 0.51 (m, 3H), 0.38 – 0.33 (m, 1H). |
| **222** | **555a** | m/z = 882.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.91 – 10.76 (m, 1H), 8.82 – 8.68 (m, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 2H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.85 – 7.67 (m, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.08 – 6.56 (m, 2H), 4.54 – 4.29 (m, 3H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.90 – 2.56 (m, 5H), 2.37 – 1.75 (m, 9H), 1.71 – 1.49 (m, 2H), 1.31 (d, J = 61.8 Hz, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 1H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.60 – 0.42 (m, 2H), 0.40 – 0.27 (m, 1H). |
| **223** | **556a** | m/z = 884.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 – 10.82 (m, 1H), 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 3H), 6.93 – 6.78 (m, 2H), 6.30 – 6.09 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.52 – 4.20 (m, 6H), 4.17 – 3.93 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.17 (s, 5H), 3.07 – 2.90 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.36 – 2.01 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.22 (m, 2H), 0.77 – 0.60 (m, 1H), 0.58 – 0.40 (m, 3H), 0.39 – 0.24 (m, 2H). |
| **224** | **557a** | m/z = 868.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.79 – 8.55 (m, 1H), 8.28 – 7.95 (m, 4H), 7.83 – 7.64 (m, 0H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.24 – 5.92 (m, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 5H), 3.03 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.53 (m, 7H), 2.41 – 2.10 (m, 5H), 1.69 (s, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 2H), 0.94 – 0.42 (m, 5H), 0.35 (s, 1H), 0.21 (s, 1H). |
| **225** | **558a** | m/z = 869.43 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.20 Hz, 3H), 2.18 (t, *J* = 6.00 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 1.94 (t, *J* = 14.40 Hz, 3H), 1.49 (m, 5H), 1.36 (m, 4H), 1.32 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = Hz, 3H), 0.71 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 2H), 0.34-0.33 (m,1H). |
| **226** | **559a** | m/z = 886.48 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.60, 9.20 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 6.18 (s a, 1H), 4.35-4.34 (m, 6H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3.10-3.00 (m, 6H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.62-2.61 (m, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.75 (s, 5H), 1.36 (s, 5H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 1H). |
| **227** | **559b** | m/z = 886.48 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 5H), 4.23 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.0 (s a, 3H), 2.76-2.70 (m, 3H), 2.62-2.61 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.72-0.69 (t, *J* = 6.00 Hz, 1H), 0.53-0.50 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.35 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H). |
| **228** | **560a** | m/z = 886.50 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.47 (q, *J* = 9.20 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 3H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.32 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.40 (s, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.73 (s, 1H), 0.54 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 0.37 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **229** | **562a** | m/z = 870.40 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.20 (s a, 1H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 5H), 3.55 (s, 5H), 3.47 (s a, 2H), 3.20-3.10 (s a, 3H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.98-1.88 (m,1H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.35-1.25 (m,1H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.75-0.65 ( m,1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H). |
| **230** | **566a** | m/z = 897.3 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 14.5 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 1.6, 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.10 (s a, 1H), 4.40 (s a, 2H), 4.24 (dd, *J* = 5.1, 9.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 2.96 (t a, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 4H), 1.70 (s a, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 4H), 1.59 - 1.22 (m, 4H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.52 (t a, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.41 - 0.25 (m, 1H) |
| **257** | **541a** | m/z = 870.31 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.40 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.78 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 3.70-3.50 (m, 8H), 3.20 (s a, 5H), 3.01-2.95 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 0.75-0.65 (s, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H). |
| **258** | **568a** | m/z = 870.53 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.89-3.53 (m, 7H), 3.15-2.78 (m, 6H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.30-2.08 (m, 6H), 1.97-1.45 (m, 5H), 1.37-1.15 (m, 2H), 1.03 (s, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.54-0.51 (m, 2H), 0.32 (s, 1H). |
| **259** | **568b** | m/z = 870.50 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.42 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.94-3.42 (m, 7H), 3.10-2.70 (m, 6H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.31-2.10 (m, 6H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 1.03 (s a, 1H), 0.73-0.62 (m, 1H), 0.54-0.51 (m, 2H), 0.34 (s, 1H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **260** | **569a** | m/z = 870.57 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6):δ 10.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 4.40, 9.00 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.15 (s a, 1H), 4.40-4.39 (m, 4H), 4.20-4.19 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 5H), 3.19-3.18 (s a, 1H), 2.73-2.72 (m, 4H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.27-2.26 (m, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 3H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.96 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 0.70 (s, 1H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H). |
| **261** | **574a** | m/z = 870.50 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.33-4.32 (m, 5H), 4.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.76-2.75 (m, 6H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 3H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.69-0.68 (m, 1H), 0.51-0.50 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 1H). |
| **262** | **570a** | m/z = 843.47 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.80, Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.00 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 20.00, Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.86 (t, J = Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, J = 13.60 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.96 (t, J = 12.80 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.80 Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.67 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.70-0.68 (m, 1H), 0.51 (t, J = 11.20 Hz, 2H), 0.35-0.34 (m, 1H). |
| **263** | **545a** | m/z = 814.4 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 3H), 4.26 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 2.94 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 3H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 0.75 – 0.65 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.29 (m, 1H). |
| **264** | **572a** | m/z = 886.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.29 – 6.12 (m, 1H), 4.57 – 4.28 (m, 2H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (s, 3H), 3.31 (s, 8H), 3.22 – 3.17 (m, 6H), 2.86 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.48 – 1.27 (m, 4H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.41 – 0.25 (m, 1H). |
| **265** | **573a** | m/z = 854.5 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.51 – 4.20 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.29 – 2.96 (m, 7H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 2.36 – 2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 0.89 – 0.63 (m, 3H), 0.61 – 0.42 (m, 2H), 0.41 – 0.27 (m, 1H). |
| **266** | **534d** | m/z = 881.3 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 2H), 6.19 (s a, 1H), 5.76 - 5.56 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 2H), 0.79 - 0.66 (m, 1H), 0.52 (t a, J = 5.8 Hz, 2H), 0.40 - 0.27 (m, 1H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **267** | **534c** | m/z = 441.6 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 - 6.07 (m, 1H), 5.79 (t, J = 2.8, 4.0 Hz,1H), 4.56 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.60 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 1.95- 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.36 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 0.77 - 0.66 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.41 - 0.28 (m, 1H). |
| **268** | **417a** | m/z = 797.44 $[M-H]^-$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.28-6.16 (m, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.95-3.81 (s, 5H), 3.60 (s, 4H), 3.41-3.32 (m, 5H), 3.07-3.06 (m , 1H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.47-0.44 (m, 4H). |
| **269** | **511b** | m/z = 885.40 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s 1H), 8.19 (s a, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s a, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.58-4.38 (m, 4H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | a, 1H), 2.69-2.64 (m1H), 2.62-2.49 (m, 5H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.70 (s a, 1H), 0.53-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 1H). |
| **270** | **499b** | m/z = 870.42 $[M+H]^+$ | **$^1$H RMN** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 9.01 (s a, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, J = 2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.56-4.34 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.80 (t, J = 2 Hz, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 4H), 1.32-1.20 (m, 5H), 0.71-0.62 (m, 1H), 0.60-0.45 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 1H) |

**Ejemplo P1**

**Resolución de mezclas estereoisoméricas**

Las mezclas de estereoisómeros se resolvieron usando los métodos descritos en la **Tabla P1**.

| **Material de partida** | **Método de separación** | **Tiempo de retención** | **Producto final** |
|---|---|---|---|
| 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralpak IH (250 x 4.6 mm, diámetro interno: 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (iPrOH con isopropilamina al 0.2 %); | $T_R$ = 5.79 min | **379a** (Ejemplo 10) |
| | | $T_R$ = 6.44 min | **379b** (Ejemplo 12) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | % de B de elución isocrática: 30 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 230 nm; temperatura de la columna: 35 ºC; contrapresión: 100 bar | | |
| 4-(1-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralcel OX-H (250 x 4.6 mm, diámetro interno: 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeOH con dietilamina al 0.5 %); % de B de elución isocrática: 20 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 6.67 min | **380a** (Ejemplo 7) |
| | | $T_R$ = 5.77 min | **380b** (Ejemplo 9) |
| 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralpak IH (30 x 250 mm, diámetro interno: 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeOH con dietilamina al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 50 %; caudal: 100 ml/min; detector: | $T_R$ = 10.1 min | **464a** (Ejemplo 103) |
| | | $T_R$ = 8.13 min | **464b** (Ejemplo 105) |
| | | $T_R$ = 7.36 min | **464c** (Ejemplo 110) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | PDA; longitud de onda: 225 nm; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 10.7 min | **464d** (Ejemplo 127) |
| 7-((3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)amino)-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Lux-Celulosa -4 (30 × 250 mm, diámetro interno: 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeCN/MeOH con $NH_3$•$H_2O$ al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 40 %; caudal: 100 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 225 nm; temperatura de la columna: 30 °C; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 4.24 min | **465a** (Ejemplo 104) |
| | | $T_R$ = 3.19 min | **465b** (Ejemplo 109) |
| | | $T_R$ = 6.09 min | **465c** (Ejemplo 111) |
| | | $T_R$ = 3.07 min | **465d** (Ejemplo 112) |
| 7-hidroxi-6-metil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralpak AD-3 (50 mm× 4.6 mm, 3 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$), y Fase B (iPrOH con 0.05 % dietilamina); Elución en gradiente: B en A del 5 % al 40 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la | $T_R$ = 1.28 min | **492a** (Ejemplo 121) |
| | | $T_R$ = 1.16 min | **492b** (Ejemplo 245) |
| | | $T_R$ = 1.27 min | **492c** (Ejemplo 246) |
| | | $T_R$ = 1.04 min | **492d** (Ejemplo 247) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | columna: 35 ºC; contrapresión: 100 bar | | |
| 4-(1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo | Columna: Chiralpak AD-H (250 mm × 4.6 mm, 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeOH); % de B de elución isocrática: 25 %, caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 208 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 3.84 min | **499a** (Ejemplo 153) **523a** (Ejemplo 162) |
| | | $T_R$ = 3.79 min | **499b** (Ejemplo 270) **523b** (Ejemplo 163) |
| 4-(1-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperidin-4-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de bencilo | Columna: Lux-Cellulosa -4 (4.6 × 150 mm, diámetro interno: 3 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeCN/MeOH con $NH_3$•$H_2O$ al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 50 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 230 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 5.37 min | **500a** (Ejemplo 184) |
| | | $T_R$ = 6.47 min | **500b** (Ejemplo 154) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 4-(1-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralpak IJ (250 mm × 4.6 mm, 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeCN/MeOH con $NH_3$•$H_2O$ al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 40 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 258 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 3.75 min | **522a** (Ejemplo 160) |
| | | $T_R$ = 4.62 min | **522b** (Ejemplo 161) |
| 4-((3-((3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo | Columna: Chiralpak AD-H (250 mm× 4.6 mm, 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (iPrOH con isopropilamina al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 50 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 321 nm; temperatura de la columna: 35 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 8.48 min | **575a** (Ejemplo 248) |
| | | $T_R$ = 11.18 min | **575b** (Ejemplo 249) |
| 4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1- | Columna: Chiralpak IJ (250 mm × 4.6 mm, 5 µm); fase móvil: Fase A | $T_R$ = 3.12 min | **582a** (Ejemplo 255) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | il)metil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo | ($CO_2$) y Fase B (MeCN/MeOH con $NH_3$•$H_2O$ al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 30 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 330 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 4.11 min | **582b** (Ejemplo 256) |
| | Butil-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo | Columna: Chiralpak IJ (250 mm × 4.6 mm, 5 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (iPrOH con isopropilamina al 0.2 %); % de B de elución isocrática: 50 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 260 nm; temperatura de la columna: 35 ºC; contrapresión: 100 bar | $T_R$ = 12.04 min | **578a** (Ejemplo 251) |
| | | | $T_R$ = 12.31 min | **578b** (Ejemplo 252) |
| | Trans-4-((4-(3-(2-(benciloxi)-6-hidroxipiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo | Columna: Lux-Cellulosa - 4 (4.6 × 150 mm, diámetro interno: 3 µm); fase móvil: Fase A ($CO_2$) y Fase B (MeCN/MeOH con $NH_3$•$H_2O$ al 0.2 %); | $T_R$ = 10.20 min | **579a** (Ejemplo 254) |
| | | | $T_R$ = 8.23 min | **579b** (Ejemplo 253) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | % de B de elución isocrática: 40 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA; longitud de onda: 330 nm; temperatura de la columna: 30 °C; contrapresión: 100 bar | | |

**Ejemplo B1**

**Ensayo de degradación basado en HiBiT**

El marco de lectura abierto que codifica la proteína BCL6 humana fusionado con la secuencia codificante HiBiT en el extremo N se sintetizó a partir de Integrated DNA Technologies (IDT). Después, la secuencia N-HiBiT-BCL6 se clonó en pLV-UBC-PGK-Puro, un plásmido de lentivirus adquirido en Vectorbuilder, para generar pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro. Se generaron partículas lentivíricas a partir de células Lenti-X™ 293T (Clontech) mediante cotransfección de plásmidos pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro y una mezcla de plásmidos empaquetadores lentivíricos (Cellecta). Se infectaron células HT1080 [HT1080] (ATCC CCL-121) con el lentivirus y las células HT1080 integradas de manera estable con los vectores lentivíricos se establecieron mediante incubación con 1 µg/ml de puromicina (Thermofisher).

Se dispensaron células HT1080 que expresaban BCL6 marcado con HiBiT en el extremo N en una placa de 384 pocillos previamente manchada con compuestos en concentraciones variables. Se sembraron cinco mil células en cada pocillo en 40 µl de medio RPMI 1640 más suero fetal bovino al 10 % (10082-147, Thermofisher). Después de 5 horas de incubación a 37 °C con $CO_2$ al 5 %, se añadieron a cada pocillo 30 µl de la solución de trabajo del sistema de detección lítica NANO-GLO® HiBiT (Promega) y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min. Después de la incubación, se leyó la luminiscencia en un lector de placas PHERAstar FSX (BMG). La degradación de BCL6 en cada concentración indicada se normalizó con control de DMSO. Las curvas de degradación de BCL6 se representaron gráficamente usando un modelo logístico de cuatro parámetros.

La **Tabla B1** proporciona los valores de $Y_{mín}$ y $CE_{50}$ para determinados compuestos de la presente divulgación.

**Tabla B1.**

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **101a** | +++ | +++ |
| **102a** | ++ | +++ |
| **130a** | +++ | +++ |
| **132a** | +++ | +++ |
| **133a** | +++ | +++ |
| **170a** | + | ++ |
| **186a** | + | +++ |
| **194a** | +++ | +++ |
| **214a** | ++ | +++ |
| **214b** | +++ | +++ |
| **374a** | +++ | +++ |
| **375a** | ++ | ++ |
| **379a** | ++ | +++ |
| **379b** | ++ | +++ |
| **380a** | +++ | +++ |
| **380b** | ++ | ++ |
| **381a** | ++ | +++ |
| **381b** | ++ | +++ |
| **382a** | ++ | +++ |
| **383a** | +++ | +++ |
| **384a** | +++ | +++ |
| **385a** | +++ | +++ |
| **386a** | +++ | +++ |
| **387a** | ++ | +++ |
| **388a** | ++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **389a** | ++ | +++ |
| **390a** | ++ | +++ |
| **391a** | ++ | +++ |
| **392a** | ++ | +++ |
| **393a** | ++ | +++ |
| **394a** | ++ | +++ |
| **395a** | ++ | +++ |
| **396a** | + | +++ |
| **397a** | +++ | +++ |
| **398a** | ++ | +++ |
| **399a** | + | ++ |
| **400a** | +++ | +++ |
| **401a** | + | +++ |
| **402a** | + | +++ |
| **403a** | ++ | +++ |
| **404a** | ++ | +++ |
| **405a** | ++ | +++ |
| **406a** | ++ | +++ |
| **407a** | ++ | +++ |
| **408a** | ++ | +++ |
| **409a** | + | +++ |
| **410a** | ++ | +++ |
| **411a** | +++ | +++ |
| **412a** | +++ | +++ |
| **413a** | ++ | +++ |
| **414a** | ++ | +++ |
| **415a** | ++ | +++ |
| **416a** | +++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **417a** | + | +++ |
| **418a** | ++ | +++ |
| **419a** | +++ | +++ |
| **420a** | +++ | +++ |
| **421a** | +++ | +++ |
| **422a** | ++ | +++ |
| **423a** | + | +++ |
| **424a** | + | +++ |
| **425a** | +++ | +++ |
| **426a** | ++ | ++ |
| **426b** | ++ | ++ |
| **427a** | ++ | +++ |
| **428a** | ++ | +++ |
| **429a** | ++ | +++ |
| **430a** | ++ | +++ |
| **431a** | +++ | +++ |
| **432a** | +++ | +++ |
| **433a** | ++ | ++ |
| **434a** | ++ | +++ |
| **435a** | +++ | +++ |
| **436a** | ++ | +++ |
| **437a** | ++ | +++ |
| **438a** | +++ | +++ |
| **439a** | ++ | +++ |
| **440a** | ++ | +++ |
| **441a** | ++ | +++ |
| **442a** | +++ | +++ |
| **442b** | +++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **443a** | +++ | +++ |
| **443b** | ++ | +++ |
| **444a** | +++ | +++ |
| **445a** | ++ | +++ |
| **446a** | ++ | +++ |
| **447a** | ++ | +++ |
| **448a** | ++ | +++ |
| **449a** | +++ | +++ |
| **450a** | ++ | +++ |
| **451a** | +++ | +++ |
| **451b** | +++ | +++ |
| **452a** | +++ | +++ |
| **453a** | +++ | +++ |
| **454a** | ++ | +++ |
| **455a** | ++ | +++ |
| **456a** | +++ | +++ |
| **457a** | ++ | +++ |
| **458a** | +++ | +++ |
| **459a** | ++ | +++ |
| **459b** | ++ | +++ |
| **460a** | ++ | +++ |
| **460b** | +++ | +++ |
| **461a** | +++ | +++ |
| **462a** | +++ | +++ |
| **463a** | ++ | +++ |
| **464a** | +++ | +++ |
| **464b** | ++ | +++ |
| **464c** | +++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **464d** | +++ | +++ |
| **465a** | ++ | ++ |
| **465b** | ++ | +++ |
| **465c** | + | +++ |
| **465d** | + | +++ |
| **466a** | ++ | +++ |
| **466b** | +++ | +++ |
| **467a** | +++ | +++ |
| **468a** | ++ | +++ |
| **469a** | +++ | +++ |
| **470a** | ++ | +++ |
| **471a** | ++ | +++ |
| **472a** | +++ | +++ |
| **473a** | +++ | +++ |
| **474a** | +++ | +++ |
| **475a** | +++ | +++ |
| **475b** | +++ | +++ |
| **476a** | ++ | +++ |
| **476b** | ++ | +++ |
| **477a** | +++ | +++ |
| **478a** | ++ | +++ |
| **479a** | +++ | +++ |
| **480a** | ++ | +++ |
| **481a** | ++ | +++ |
| **481b** | ++ | +++ |
| **482a** | ++ | +++ |
| **482b** | +++ | +++ |
| **483a** | ++ | ++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **484a** | +++ | +++ |
| **485a** | +++ | +++ |
| **486a** | +++ | +++ |
| **486b** | ++ | +++ |
| **486c** | ++ | +++ |
| **486d** | ++ | +++ |
| **487a** | +++ | +++ |
| **487b** | +++ | +++ |
| **487c** | ++ | +++ |
| **487d** | +++ | +++ |
| **488a** | ++ | +++ |
| **489a** | +++ | +++ |
| **490a** | + | +++ |
| **491a** | ++ | ++ |
| **491b** | ++ | +++ |
| **492a** | +++ | +++ |
| **492b** | +++ | +++ |
| **492c** | +++ | +++ |
| **492d** | +++ | +++ |
| **493a** | +++ | +++ |
| **493b** | +++ | +++ |
| **494a** | +++ | +++ |
| **495a** | +++ | +++ |
| **496a** | +++ | ++ |
| **496b** | +++ | +++ |
| **497a** | ++ | +++ |
| **498a** | ++ | ++ |
| **499a** | +++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **499b** | +++ | +++ |
| **500a** | ++ | +++ |
| **500b** | ++ | +++ |
| **501a** | +++ | +++ |
| **502a** | + | +++ |
| **503a** | ++ | +++ |
| **504a** | +++ | +++ |
| **505a** | +++ | +++ |
| **506a** | ++ | +++ |
| **506b** | +++ | +++ |
| **507a** | +++ | +++ |
| **508a** | ++ | +++ |
| **509a** | ++ | +++ |
| **510a** | +++ | +++ |
| **511a** | ++ | +++ |
| **511b** | ++ | +++ |
| **512a** | ++ | +++ |
| **512b** | ++ | +++ |
| **513a** | +++ | +++ |
| **514a** | +++ | +++ |
| **516a** | +++ | +++ |
| **518a** | +++ | +++ |
| **519a** | +++ | +++ |
| **520a** | +++ | +++ |
| **521a** | ++ | +++ |
| **522a** | +++ | +++ |
| **522b** | +++ | +++ |
| **523a** | +++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **523b** | ++ | +++ |
| **524a** | ++ | +++ |
| **525a** | +++ | +++ |
| **525b** | +++ | +++ |
| **525c** | +++ | +++ |
| **525d** | +++ | +++ |
| **526a** | +++ | +++ |
| **527a** | +++ | +++ |
| **527b** | +++ | +++ |
| **528a** | +++ | +++ |
| **529a** | ++ | ++ |
| **529b** | ++ | +++ |
| **529c** | ++ | +++ |
| **530a** | ++ | +++ |
| **531a** | +++ | +++ |
| **532a** | +++ | +++ |
| **533a** | +++ | +++ |
| **534a** | +++ | +++ |
| **534b** | +++ | +++ |
| **535a** | ++ | +++ |
| **536a** | + | +++ |
| **537a** | +++ | +++ |
| **538a** | +++ | +++ |
| **538b** | +++ | +++ |
| **538c** | +++ | +++ |
| **539a** | ++ | +++ |
| **540a** | +++ | +++ |
| **541a** | ++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **542a** | ++ | +++ |
| **543a** | + | ++ |
| **544a** | ++ | +++ |
| **545a** | + | +++ |
| **546a** | + | +++ |
| **547a** | +++ | +++ |
| **548a** | ++ | +++ |
| **548b** | ++ | +++ |
| **549a** | +++ | +++ |
| **550a** | +++ | +++ |
| **551a** | ++ | ++ |
| **552a** | +++ | +++ |
| **553a** | +++ | +++ |
| **554a** | ++ | +++ |
| **555a** | + | +++ |
| **556a** | + | +++ |
| **557a** | ++ | +++ |
| **558a** | ++ | +++ |
| **559a** | +++ | +++ |
| **559b** | +++ | +++ |
| **560a** | ++ | +++ |
| **560b** | ++ | +++ |
| **561a** | +++ | +++ |
| **562a** | ++ | +++ |
| **563a** | +++ | +++ |
| **563b** | ++ | +++ |
| **564a** | +++ | +++ |
| **565a** | ++ | +++ |

| Compuesto N.º | $Y_{mín}$ (5 h) | $EC_{50}$ (5 h) |
|---|---|---|
| **566a** | ++ | +++ |
| **568a** | ++ | +++ |
| **568b** | +++ | +++ |
| **569a** | ++ | +++ |
| **570a** | ++ | +++ |
| **572a** | ++ | +++ |
| **573a** | +++ | +++ |
| **574a** | +++ | +++ |
| **575a** | ++ | +++ |
| **575b** | +++ | +++ |
| **576a** | +++ | +++ |
| **577a** | +++ | +++ |
| **578a** | +++ | +++ |
| **578b** | +++ | +++ |
| **579a** | +++ | +++ |
| **579b** | +++ | +++ |
| **581a** | +++ | +++ |
| **582a** | +++ | +++ |
| **582b** | +++ | +++ |

**Notas:**

$Y_{mín} \leq 30$ %: "+++"; 30 % < $Y_{mín} \leq 50$ %: "++"; 50 % < $Y_{mín} \leq 70$ %: "+".

$CE_{50} \leq 25$ nM: "+++"; 25 nM < $CE_{50} \leq 100$ nM: "++"; 100 nM < $CE_{50} \leq 1000$ nM: "+".

**Ejemplo B2**

**Ensayo de proliferación celular**

Se siembran células OCI-Ly1 (DSMZ: ACC 722), SU-DHL-5 (ATCC CRL-2958), Toledo (ATCC CRL-2631) y WSU-DLCL2 (DSMZ: ACC 575) a razón de 1,000 células por pocillo en 50 µl de medio RPMI 1640 más suero fetal bovino al

10 % (10082-147, Thermofisher) en placas de color negro de 384 pocillos. Las placas se manchan previamente con compuestos en diferentes concentraciones. Después de 5 días de incubación a 37 °C con $CO_2$ al 5 %, las viabilidades celulares se evalúan usando el kit de ensayo de viabilidad celular CELLTITER-GLO® de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). La proliferación celular relativa en cada concentración se normaliza frente al control de DMSO.

**Bibliografía:**

Células OCI-Ly1:

1) Chang, H., Blondal, *et al*. (1995). *Leukemia & Lymphoma* 19 (1-2): 165-171.

2) Tweeddale, M. E., *et al*. (1987). *Blood* 69 (5): 1307-1314.

3) Farrugia, M. M., *et al*. (1994). *Blood* 83 (1): 191-198.

4) Mehra, S., *et al*. (2002). *Genes Chromosomes Cancer* 33 (3): 225-234.

5) Küppers, R., *et al*. (2003). *Journal of Clinical Investigation* 111 (4): 529-537.

6) Ngo, V. N., *et al*. (2011). *Nature* 470 (7332): 115-9.

Células WSU-DLCL2:

1) Al-Katib, A. M., *et al*. (1998). *Clinical Cancer Research* 4 (5): 1305-1314.

2) Mohammad, R. M., *et al*. (2000). *Clinical Cancer Research* 6 (12): 4950-4956.

3) Morin, R. D., *et al*. (2010). *Nature Genetics* 42 (2): 181-185.

4) Quentmeier, H., *et al*. (2019). *Scientific Reports* 9 (1): 8218.

**Ejemplo B3**

Evaluación farmacocinética

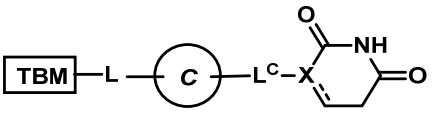
Los estudios de farmacocinética (PK) se realizan en ratones macho CD-1 mediante dos vías de suministro: inyección intravenosa (IV) y sonda oral (PO). A los ratones del grupo IV (n = 3) se les permite libre acceso a comida y agua, y a los ratones del grupo PO (n = 3) se les deja en ayunas 6-8 horas antes de la dosificación. Los artículos de ensayo se formulan en solución para la vía IV (comúnmente DMSO al 5 %/Solutol HS15 al 10 %/agua al 85 % (pH 5)) y solución

o suspensión para la vía PO (comúnmente PEG400 al 100 %). El día del experimento, el artículo de ensayo se administra mediante inyección venosa (comúnmente 1 mg/kg) para la vía IV o mediante sonda oral (comúnmente 10 mg/kg) para la vía PO, respectivamente. Las muestras de sangre se extraen a través de la vena safena usando una aguja (comúnmente de 20G) a 0.83 y 24 horas después de la dosis. Se recogen aproximadamente 30 µl de sangre por punto temporal en tubos enfriados previamente usando $K_2$EDTA como anticoagulante. Después de la extracción de muestras de sangre en cada punto temporal, las muestras de sangre se almacenan en hielo. Las muestras de sangre se centrifugan en las 0.5 horas posteriores a su extracción para separar el plasma. La centrifugación se realiza a 2500 x g durante 15 minutos a 4 °C. Las muestras de plasma se acidifican inmediatamente (comúnmente tampón citrato de sodio 0.1 M (pH = 5)). Después, las muestras se envían a LC-MS/MS para el análisis de muestras. Los parámetros farmacocinéticos, incluido el aclaramiento (IV), el área bajo la curva (AUC) y la biodisponibilidad oral (% de F), se calculan mediante un modelo no compartimental.

**Realizaciones de ejemplo**

**P01 Realizaciones**

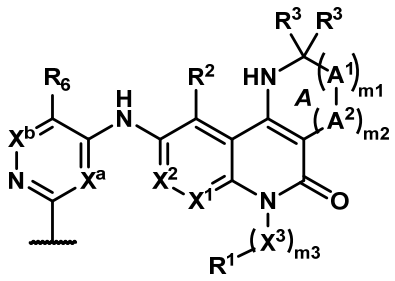
Realización 1. Un compuesto de Fórmula (**I**):




Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**TBM** es **(T1)**:



(**T1**)

**$X^1$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^2$**;

**$X^2$** es CH;

cada **$R^2$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -N**$R^d$R$^e$**;

**m3** es 0 o 1;

**$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^c$**;

**$R^1$** se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**m1** es 2; cada **$A^1$** es independientemente $CH_2$, CH**$R^4$** o C**$R^4R^4$**;

**m2** es 1; **$A^2$** es -O-;

un **$R^3$** se selecciona del grupo que consiste en:

**(i)** cicloalquilo $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^g$**, y

**(ii)** alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

el otro **$R^3$** es H;

cada **$R^4$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, **$R^a$** y **$R^b$**;

**$X^a$** se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

**$X^b$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^{x1}$**;

**$R^6$** y **$R^{x1}$** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

**L** es –(**$L^A$**)$_{n1}$–, en donde **$L^A$** y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada **$L^A$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **$L^{A1}$**, **$L^{A3}$**, y **$L^{A4}$**, con la condición de que 1-3 apariciones de **$L^A$** sean **$L^{A4}$**;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada **$L^A$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: **$L^{A1}$** y **$L^{A3}$**;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -$CH_2$-, -CH$\mathbf{R^L}$- y -C($\mathbf{R^L}$)$_2$-;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -N($\mathbf{R^d}$)-, -N($\mathbf{R^b}$)-, -O-, -S(O)$_{0-2}$- y C(=O);

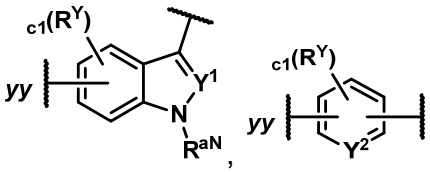
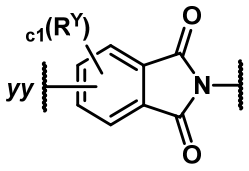
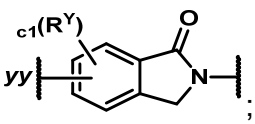
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace N-O, N-N, N-S(O)$_0$ u O-S(O)$_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, -N$\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, **-$\mathbf{R^b}$** y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  , ,  , y  ;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o C$\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el  es un enlace sencillo o un doble enlace;

$\mathbf{L^C}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^a}-$, $-C(\mathbf{R^a})_2-$, -C(=O)-, $-N(\mathbf{R^d})-$ y O, con la condición de que cuando **X** sea N, entonces $\mathbf{L^C}$ sea distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a $\mathbf{-L^C-}$ a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y $\mathbf{L^C}$ es un enlace;

cada $\mathbf{R^a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

**(f)** $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

**(g)** $C(=O)$alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** $C(=O)$haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** $C(=O)O$-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** $C(=O)O$-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

**(m)** $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, $-S(O)_{0-2}-$, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

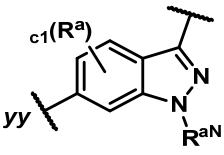
cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -$C_{1-6}$ alcoxi, -$C_{1-6}$ haloalcoxi, -$N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

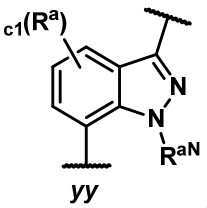
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

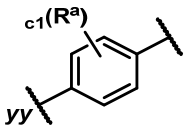
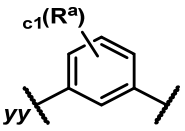
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

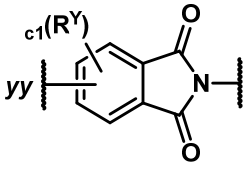
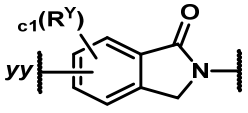
Realización 2. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es 

.

Realización 3. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es 

.

Realización 4. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es  o  .

Realización 5. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es  o  .

Realización 6. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-5, en donde **c1** es 0.

Realización 7. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-5, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F).

Realización 8. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

Realización 9. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-8, en donde **X** es CH.

Realización 10. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-9, en donde $\mathbf{L^C}$ es un enlace.

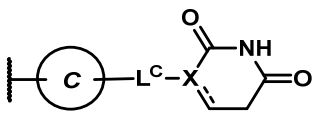
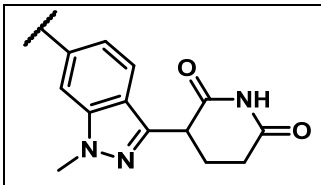
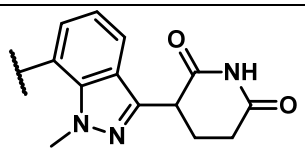
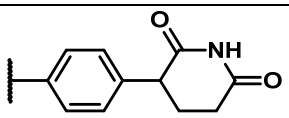
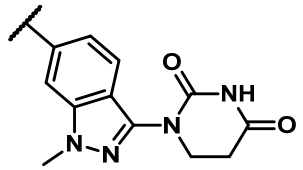
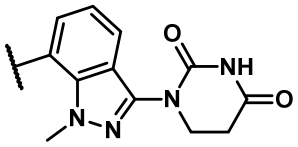
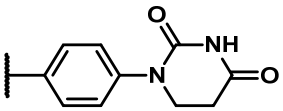
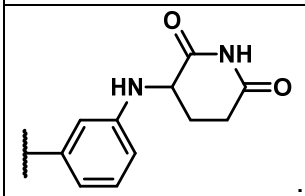
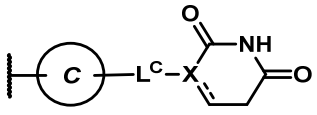
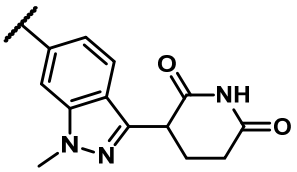
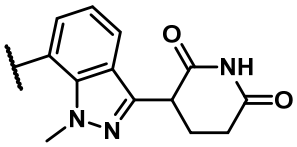
Realización 11. El compuesto de la Realización 1, en donde el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla CM-1a:**

**Tabla CM-1**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  | | |

Realización 12. El compuesto de la Realización 11, en donde el resto  es  o  .

Realización 13. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -C(**R$^4$R$^4$**)-CH$_2$-* (por ejemplo, -CF$_2$-CH$_2$-*), en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

Realización 14. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-13, en donde un **R$^3$** es cicloalquilo C$_{3-6}$; y el otro **R$^3$** es H.

Realización 15. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-14, en donde un **R$^3$** es ciclopropilo; y el otro **R$^3$** es H.

Realización 16. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-15, en donde un **R$^3$** es ciclopropilo; el otro **R$^3$** es H; y **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -CF$_2$-CH$_2$-*, en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

Realización 17. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde **X$^2$** es CH.

Realización 18. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-17, en donde **X$^1$** es CH.

Realización 19. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde **X$^a$** es N; y **X$^b$** es CH.

Realización 20. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde **X$^a$** es CH; y **X$^b$** es CH.

Realización 21. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-20, en donde **R$^6$** es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br).

Realización 22. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde **R$^6$** es -F.

Realización 23. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde **R$^6$** es -Cl.

Realización 24. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-23, en donde cada **R$^2$** es H.

Realización 25. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; y **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ (por ejemplo, metileno, etileno o isopropileno).

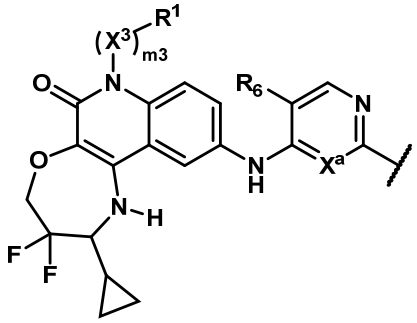
Realización 26. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 0.

Realización 27. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-26, en donde **R$^1$** es H.

Realización 28. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^c$**; y **R$^1$** es H.

Realización 29. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$; y **R$^1$** es H.

Realización 30. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **–(X$^3$)$_{m3}$-R$^1$** es metilo, etilo o isopropilo (por ejemplo, metilo).

Realización 31. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde **TBM** es  (**T1-a**).

Realización 32. El compuesto de la Realización 31, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 33. El compuesto de las Realizaciones 31 o 32, en donde $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo.

Realización 34. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-33, en donde $\mathbf{X^a}$ es CH.

Realización 35. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-33, en donde $\mathbf{X^a}$ es N.

Realización 36. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-35, en donde $\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl.

Realización 37. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-36, en donde **L** es $-(\mathbf{L^A})_{n1}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA).**

Realización 38. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-37, en donde **n1** es un número entero de 1 a 5.

Realización 39. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, en donde **n1** es un número entero de 2 a 4 (por ejemplo, 2 o 3).

Realización 40. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$***bb***;

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A4}-}$***bb***;

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$***bb***;

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$***bb***; y

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-}$***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 41. El compuesto de la Realización 40, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente cicloalquileno $C_{3-10}$ o heterociclileno de 4-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Realización 42. El compuesto de las Realizaciones 40 o 41, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 4-10) miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 43. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno que contiene nitrógeno monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 44. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 45. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 46. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-45, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 47. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 41-46, en donde cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 48. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathit{bb}.$

Realización 49. El compuesto de la Realización 48, en donde $\mathbf{L^{A1}}$ es -$CH_2$-, -CHMe- o -$CMe_2$-.

Realización 50. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A3}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathit{bb}.$

Realización 51. El compuesto de la Realización 50, en donde $\mathbf{L^{A3}}$ es -C(=O).

Realización 52. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es $-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A3}}\text{-}\mathit{bb}$ y $\mathbf{L^{A3}}$ es C(=O).

Realización 53. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es –$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb*** y uno o ambos de $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$.

Realización 54. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-***bb***; y

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 55. El compuesto de la Realización 54, en donde **L** es –$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***.

Realización 56. El compuesto de la Realización 55, en donde $\mathbf{L^{A3}}$ es -NH- o -N(alquil $C_{1-3}$ )- (por ejemplo, -NH-).

Realización 57. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-56, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno de 4-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Realización 58. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-57, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

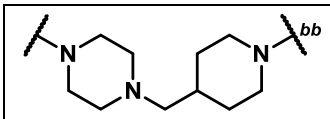
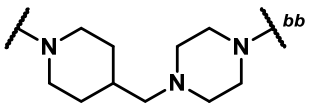
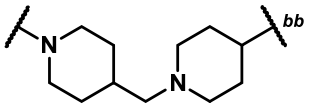
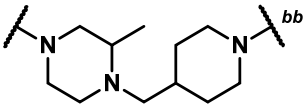
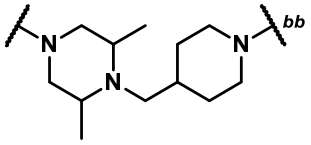
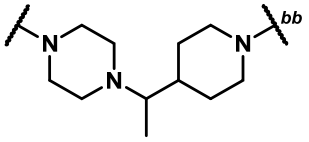
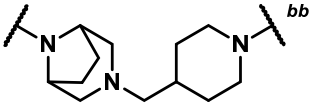
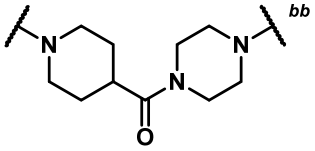
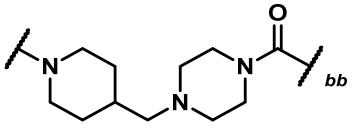
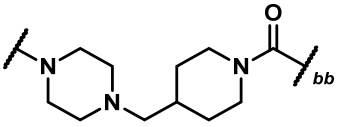
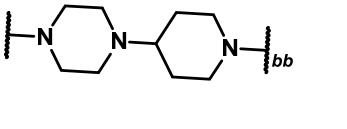
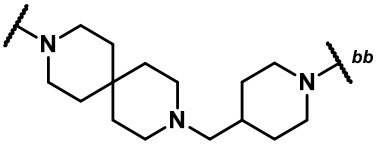
Realización 59. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-58, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 60. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-59, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 61. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-60, en donde cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F**.**

Realización 62. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-40, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a**:

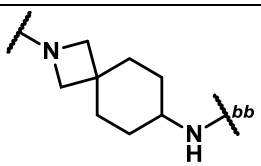
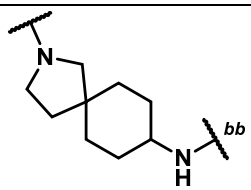
**Tabla L1-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |
|  | | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

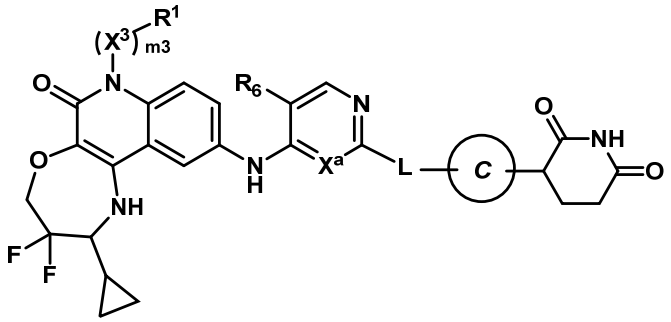
Realización 63. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39 o 54-55, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L2-a**:

**Tabla L2-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 64. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a**):



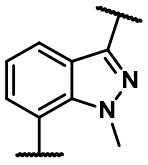
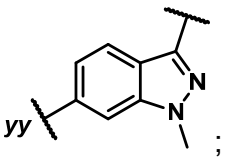
Fórmula (**I-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  ;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-C(=O)-**L$^{A4}$**-***bb***; y

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **R$^a$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 65. El compuesto de la Realización 64, en donde cada **$L^{A4}$** es independientemente heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

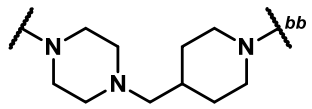
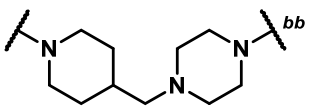
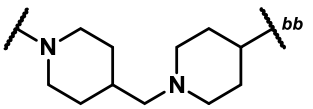
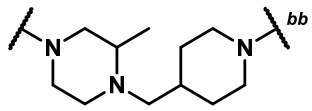
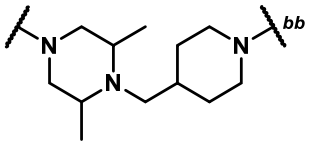
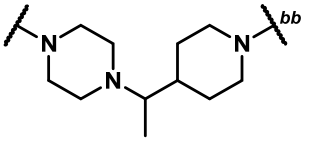
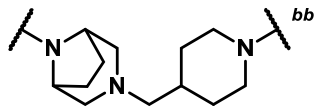
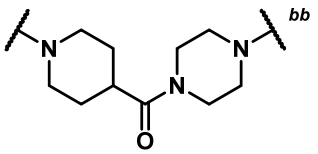
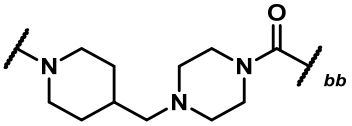
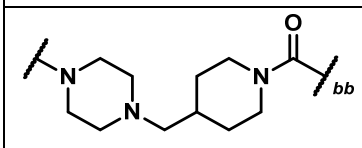
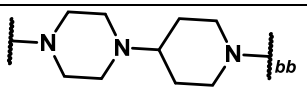
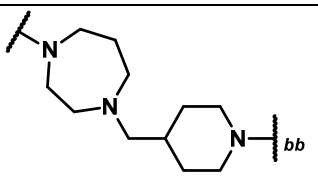
Realización 66. El compuesto de la Realización 64, en donde un **$L^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**; y el otro **$L^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**.

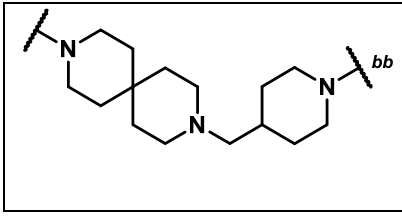
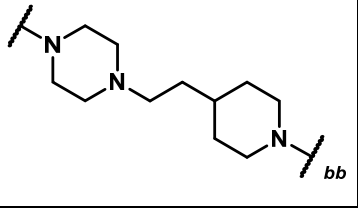
en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 67. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-66, en donde **L** es –**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-*bb*; y **$L^{A1}$** es $CH_2$ o CHMe.

Realización 68. El compuesto de la Realización 64, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a:**

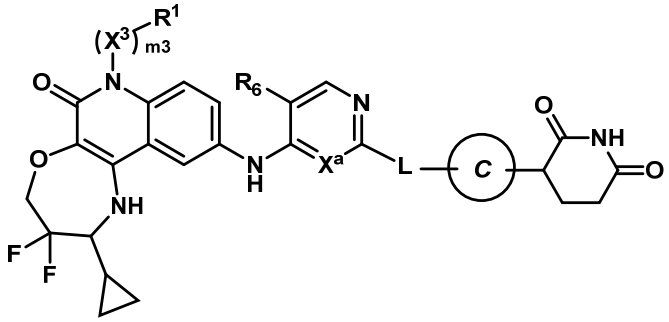
**Tabla L1-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 69. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-b**):



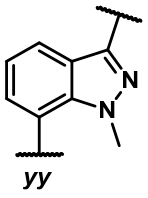
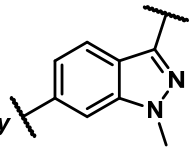
Fórmula (**I-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  ;

**L** es –**$L^{A4}$**-**$L^{A3}$**-***bb*** o –**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A3}$**-***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**$L^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 70. El compuesto de la Realización 69, en donde **L** es –**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb*** y **$L^{A3}$** es -NH-.

Realización 71. El compuesto de las Realizaciones 69 o 70, en donde **$L^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

en donde **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 72. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 69-71, en donde **$L^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

en donde **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 73. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-72, en donde **$X^a$** es N.

Realización 74. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-72, en donde **$X^a$** es CH.

Realización 75. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416** y **416a** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 77. Una proteína BCL6 unida de forma no covalente con un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 78. Un complejo ternario que comprende una proteína BCL6, un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una proteína CRBN.

Realización 79. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 80. El método de la Realización 79, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón o una combinación de los mismos.

Realización 81. El método de la Realización 80, en donde el cáncer hematológico es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML) o una combinación de los mismos.

Realización 82. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es DLBCL.

Realización 83. El método de una cualquiera de las Realizaciones 79-82, que comprende además administrar una terapia o agente terapéutico adicional al sujeto.

Realización 84. El método de la Realización 83, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de Bcl-xL, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2

polycomb, un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia o una combinación de los mismos.

Realización 85. Un método para tratar una afección autoinmunitaria en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 86. Un método para tratar un trastorno linfoproliferativo en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 87. Un método para inducir la degradación de una proteína BCL6 en una célula de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

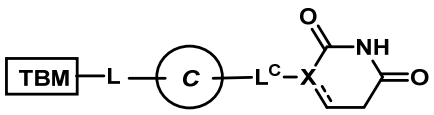
Realización 88. El método de la Realización 87, en donde el contacto se produce *in vivo*.

Realización 89. El método de la Realización 87, en donde el contacto se produce *in vitro*.

Realización 90. El método de una cualquiera de las Realizaciones 87-89, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

**P06 Realizaciones**

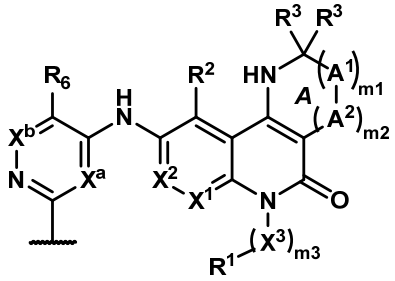
Realización 1. Un compuesto de Fórmula (**I**):




Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**TBM** es **(T1)**:



(**T1**)

**$X^1$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^2$**;

**$X^2$** es CH;

cada **$R^2$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -N**$R^d$R$^e$**;

**m3** es 0 o 1;

**$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^c$**;

**$R^1$** se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**m1** es 2; cada **$A^1$** es independientemente $CH_2$, CH**$R^4$** o C**$R^4R^4$**;

**m2** es 1; **$A^2$** es -O-;

un **$R^3$** se selecciona del grupo que consiste en:

**(i)** cicloalquilo $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^g$**, y

**(ii)** alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

el otro **$R^3$** es H;

cada **$R^4$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, **$R^a$** y **$R^b$**;

**$X^a$** se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

**$X^b$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^{x1}$**;

**$R^6$** y **$R^{x1}$** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

**L** es –(**$L^A$**)$_{n1}$–, en donde **$L^A$** y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$, $\mathbf{L^{A3}}$, y $\mathbf{L^{A4}}$, con la condición de que 1-3 apariciones de $\mathbf{L^A}$ sean $\mathbf{L^{A4}}$;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^L}-$ y $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$ y C(=O);

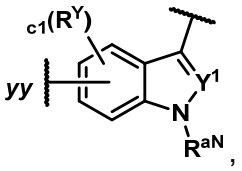
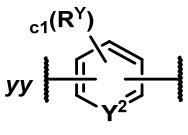
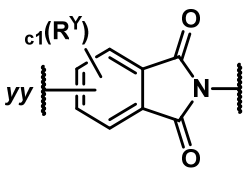
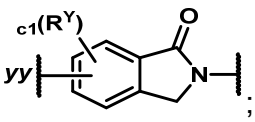
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace O-O, N-O, N-N, $N-S(O)_0$ u $O-S(O)_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, $-N\mathbf{R^dR^e}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, $\mathbf{-R^b}$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  ;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o C$\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el  es un enlace sencillo o un doble enlace;

$\mathbf{L^C}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -$CH_2$-, -CH$\mathbf{R^a}$-, -C($\mathbf{R^a}$)$_2$-, -C(=O)-, -N($\mathbf{R^d}$)- y O, con la condición de que cuando **X** sea N, entonces $\mathbf{L^C}$ sea distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a **-$\mathbf{L^C}$-** a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y $\mathbf{L^C}$ es un enlace;

cada $\mathbf{R^a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

**(f)** -N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

**(g)** C(=O)alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

**(m)** S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, -$S(O)_{0-2}$-, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

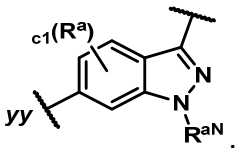
cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -$C_{1-6}$ alcoxi, -$C_{1-6}$ haloalcoxi, -$N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

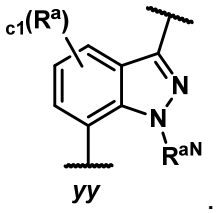
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

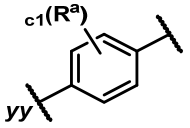
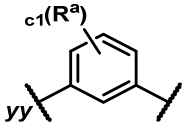
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

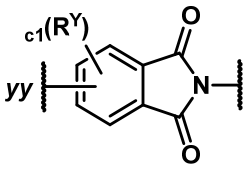
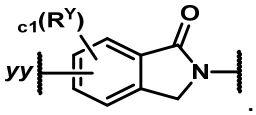
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

Realización 2. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es 

.

Realización 3. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es  .

Realización 4. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es  o  .

Realización 5. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es  o  .

Realización 6. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-5, en donde **c1** es 0.

Realización 7. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-5, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F).

Realización 8. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

Realización 9. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-8, en donde **X** es CH.

Realización 10. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-9, en donde $\mathbf{L^C}$ es un enlace.

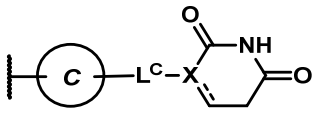
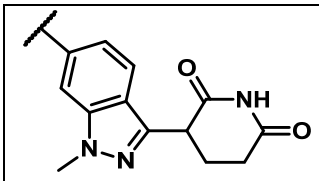
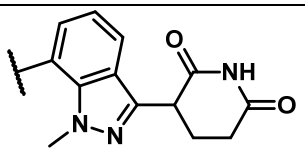
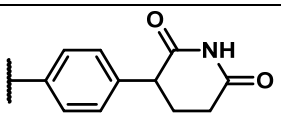
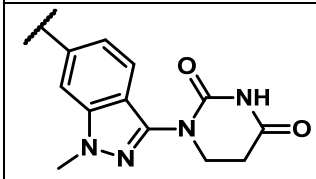
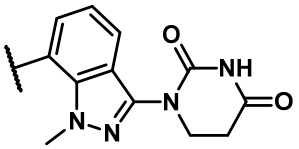
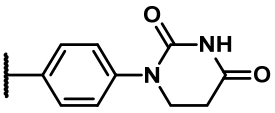
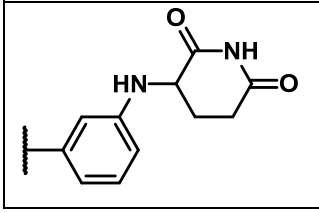
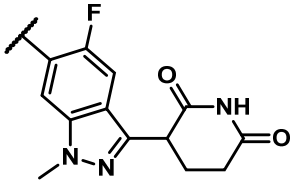
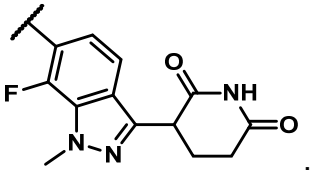
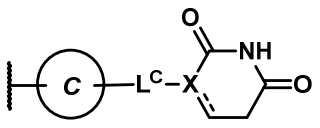
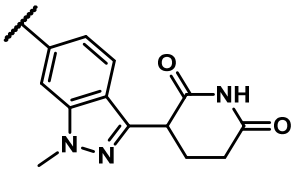
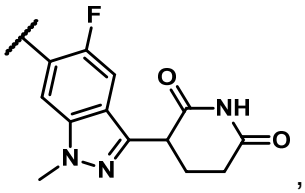
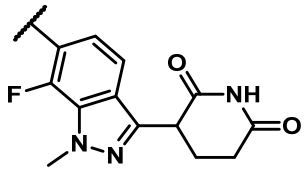
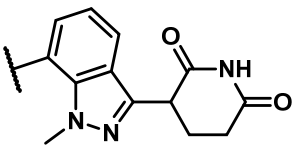
Realización 11. El compuesto de la Realización 1, en donde el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla CM-1b:**

**Tabla CM-1b**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Realización 12. El compuesto de la Realización 11, en donde el resto  es  ,  ,  o  .

Realización 13. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -C(**R$^4$R$^4$**)-CH$_2$-* (por ejemplo, -CF$_2$-CH$_2$-*), en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

Realización 14. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-13, en donde un **R$^3$** es cicloalquilo C$_{3-6}$; y el otro **R$^3$** es H.

Realización 15. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-14, en donde un **R$^3$** es ciclopropilo; y el otro **R$^3$** es H.

Realización 16. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-15, en donde un $\mathbf{R^3}$ es ciclopropilo; el otro $\mathbf{R^3}$ es H; y $\mathbf{-(A^1)_{m1}-}$ es -$CF_2$-$CH_2$-*, en donde * representa el punto de unión a $\mathbf{-(A^2)_{m2}-}$.

Realización 17. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde $\mathbf{X^2}$ es CH.

Realización 18. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-17, en donde $\mathbf{X^1}$ es CH.

Realización 19. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde $\mathbf{X^a}$ es N; y $\mathbf{X^b}$ es CH.

Realización 20. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde $\mathbf{X^a}$ es CH; y $\mathbf{X^b}$ es CH.

Realización 21. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-20, en donde $\mathbf{R^6}$ es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br) o CN.

Realización 22. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde $\mathbf{R^6}$ es -F.

Realización 23. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde $\mathbf{R^6}$ es -Cl.

Realización 24. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-23, en donde cada $\mathbf{R^2}$ es H.

Realización 25. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; y $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ (por ejemplo, metileno, etileno o isopropileno).

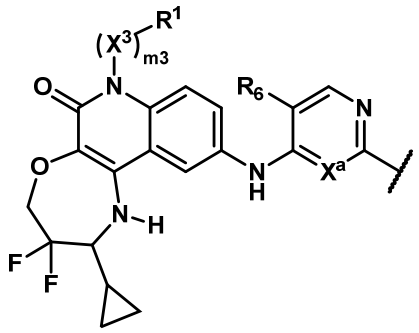
Realización 26. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 0.

Realización 27. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-26, en donde $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 28. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 29. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 30. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo (por ejemplo, metilo).

Realización 31. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde **TBM** es  (**T1-a**).

Realización 32. El compuesto de la Realización 31, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 33. El compuesto de las Realizaciones 31 o 32, en donde $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo.

Realización 34. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-33, en donde $\mathbf{X^a}$ es CH.

Realización 35. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-33, en donde $\mathbf{X^a}$ es N.

Realización 36. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 31-35, en donde $\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl.

Realización 37. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-36, en donde **L** es $-(\mathbf{L^A})_{n1}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA).**

Realización 38. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-37, en donde **n1** es un número entero de 1 a 5.

Realización 39. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, en donde **n1** es un número entero de 2 a 4 (por ejemplo, 2 o 3).

Realización 40. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***;

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***; y

–$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 41. El compuesto de la Realización 40, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente cicloalquileno $C_{3-10}$ o heterociclileno de 4-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^a}$.

Realización 42. El compuesto de las Realizaciones 40 o 41, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 4-10) miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 43. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente heterociclileno que contiene nitrógeno monocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 44. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 45. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 40-42, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 46. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-45, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 47. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 41-46, en donde cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del

grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 48. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es –**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$-*bb***.

Realización 49. El compuesto de la Realización 48, en donde **L$^{A1}$** es -$CH_2$-, -CHMe- o -$CMe_2$-.

Realización 50. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es –**L$^{A4}$-L$^{A3}$-L$^{A4}$-*bb***.

Realización 51. El compuesto de la Realización 50, en donde **L$^{A3}$** es -C(=O).

Realización 52. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es –**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$-L$^{A3}$-*bb*** y **L$^{A3}$** es C(=O).

Realización 53. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-47, en donde **L** es –**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$-*bb*** y uno o ambos de **L$^{A1}$** es $CH_2$.

Realización 54. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$-L$^{A3}$-*bb***;

–**L$^{A4}$-L$^{A1}$-*bb***; y

–**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A3}$-*bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 55. El compuesto de la Realización 54, en donde **L** es –**L$^{A4}$-L$^{A3}$-*bb***.

Realización 56. El compuesto de la Realización 55, en donde **L$^{A3}$** es -NH- o -N(alquil $C_{1-3}$ )- (por ejemplo, -NH-).

Realización 57. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-56, en donde **L$^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 **R$^{a}$**.

Realización 58. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-57, en donde **L$^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**.

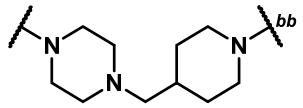
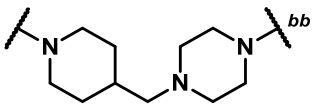
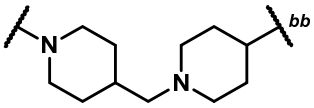
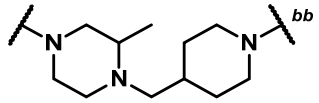
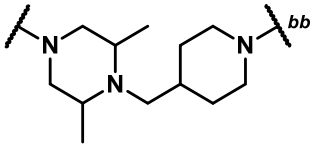
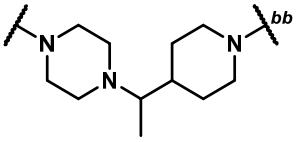
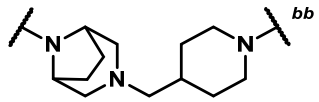
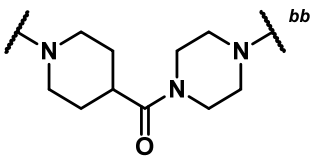
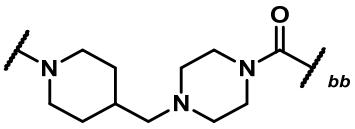
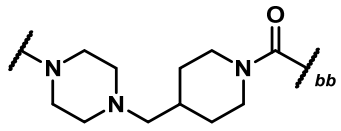
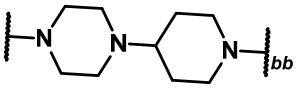
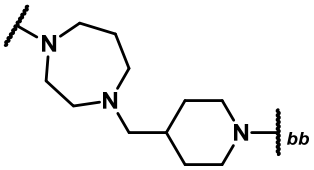
Realización 59. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 54-58, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$.

Realización 60. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-59, en donde $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

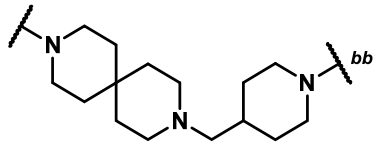
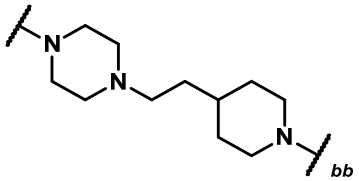
Realización 61. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-60, en donde cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F**.**

Realización 62. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-40, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a**:

**Tabla L1-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

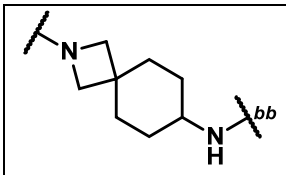
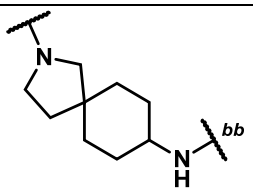
30

| | | |
|---|---|---|
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

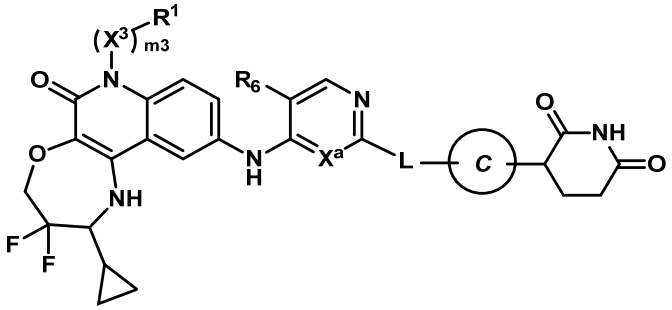
Realización 63. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-39 o 54-55, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L2-a**:

**Tabla L2-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 64. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a**):



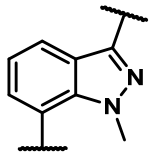
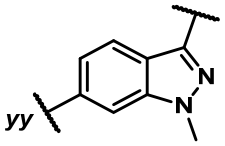
Fórmula (**I-a**)

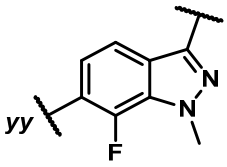
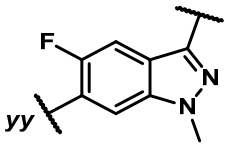
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,

 y  ;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

-**L$^{A4}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-C(=O)-**L$^{A4}$**-***bb***; y

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**, en donde:

cada **R$^{a}$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 65. El compuesto de la Realización 64, en donde cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**,

en donde cada **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 66. El compuesto de la Realización 64, en donde un **L$^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^{a}$**; y el otro **L$^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12

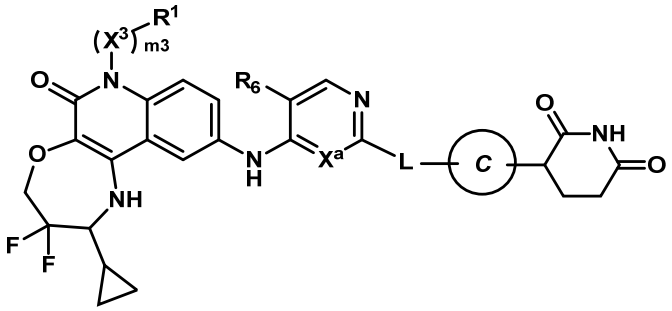
(por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**.

en donde cada **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 67. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-66, en donde **L** es –**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-*bb*; y **L$^{A1}$** es $CH_2$ o CHMe.

Realización 68. El compuesto de la Realización 64, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L1-a**.

Realización 69. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-b**):



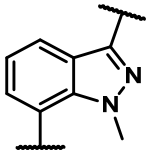
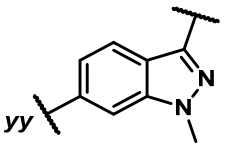
Fórmula (**I-b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  ;

**L** es –**L$^{A4}$**-**L$^{A3}$**-*bb* o –**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A3}$**-*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A4}$** es heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **$R^a$** presente en **$L^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 70. El compuesto de la Realización 69, en donde **L** es –**$L^{A4}$-$L^{A3}$-*bb*** y **$L^{A3}$** es -NH-.

Realización 71. El compuesto de las Realizaciones 69 o 70, en donde **$L^{A4}$** es heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

en donde **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 72. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 69-71, en donde **$L^{A4}$** es heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

en donde **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 73. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-72, en donde **$X^a$** es N.

Realización 74. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 64-72, en donde **$X^a$** es CH.

Realización 75. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 170, 170a, 186, 186a, 194, 194a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 375, 375a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 417, 417a, 418, 418a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 423, 423a, 424, 424a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 433,**

**433a, 434, 434a, 435, 435a, 436, 436a, 437, 437a, 438, 438a, 439, 439a, 440, 440a, 441, 441a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 447, 447a, 448, 448a, 449, 449a, 450, 450a, 451, 451a, 451b, 452, 452a, 453, 453a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 458, 458a, 459, 459a, 459b, 460, 460a, 460b, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 466, 466a, 466b, 467, 467a, 468, 468a, 469, 469a, 470, 470a, 471, 471a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 478, 478a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 484, 484a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 490, 490a, 491, 491a, 491b, 492, 492a, 492b, 492c, 492d, 493, 493a, 493b, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 500, 500a, 500b, 501, 501a, 502, 502a, 503, 503a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 508, 508a, 509, 509a, 510, 510a, 511, 511a, 512, 512a, 512b, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 518, 518a, 519, 519a, 520, 520a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 524, 524a, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 534, 534a, 534b, 534c, 534d, 535, 535a, 536, 536a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 538c, 539, 539a, 540, 540a, 541, 541a, 542, 542a, 543, 543a, 544, 544a, 545, 545a, 546, 546a, 547, 547a, 548, 548a, 548b, 549, 549a, 550, 550a, 551, 551a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 559, 559a, 559b, 560, 560a, 560b, 561, 561a, 562, 562a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 566, 566a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 570, 570a, 572, 572a, 573, 573a, 574, 574a, 575, 575a, 575b, 576, 576a, 577, 577a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 581, 581a, 582, 582a,** y **582b** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 77. Una proteína BCL6 unida de forma no covalente con un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 78. Un complejo ternario que comprende una proteína BCL6, un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una proteína CRBN.

Realización 79. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 80. El método de la Realización 79, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón o una combinación de los mismos.

Realización 81. El método de la Realización 80, en donde el cáncer hematológico es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML).

Realización 82. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL y ALL (por ejemplo, B-ALL).

Realización 83. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es FL o DLBCL.

Realización 84. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es DLBCL.

Realización 85. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es FL.

Realización 86. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es BL.

Realización 87. El método de la Realización 81, en donde el cáncer hematológico es un PTCL.

Realización 88. El método de la Realización 81, en donde, el cáncer hematológico es ALL (por ejemplo, B-ALL).

Realización 89. El método de una cualquiera de las Realizaciones 79-88, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76, se administra al sujeto como monoterapia.

Realización 90. El método de una cualquiera de las Realizaciones 79-88, que comprende administrar al sujeto una terapia o agente terapéutico adicional.

Realización 91. El método de la Realización 90, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia, o una combinación de los mismos.

Realización 92. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de Abl.

Realización 93. El método de la Realización 92, en donde el cáncer es una B-ALL (por ejemplo, una B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo o B-ALL de tipo cromosoma Filadelfia).

Realización 94. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BTK.

Realización 95. El método de la Realización 94, en donde el cáncer es una B-ALL (por ejemplo, una B-ALL pre-BCR+ o una B-ALL dependiente de la señalización de Ras).

Realización 96. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK.

Realización 97. El método de la Realización 96, en donde el cáncer es una B-ALL (por ejemplo, una B-ALL con mutante JAK2 (por ejemplo, $JAK2^{R683G}$ o $JAK2^{I682F}$), con o sin expresión elevada de CRLF2).

Realización 98. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCL-2.

Realización 99. El método de la Realización 98, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL y ALL (por ejemplo, B-ALL).

Realización 100. El método de la Realización 98, en donde el cáncer es un DLBCL.

Realización 101. El método de la Realización 98, en donde el cáncer es un FL.

Realización 102. El método de la Realización 98, en donde el cáncer es un MCL.

Realización 103. El método de la Realización 98, en donde el cáncer es una B-ALL (por ejemplo, una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), o una B-ALL con amplificación de *BCL2*).

Realización 104. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor del PRC2.

Realización 105. El método de la Realización 104, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL y ALL (por ejemplo, B-ALL).

Realización 106. El método de la Realización 104, en donde el cáncer es un DLBCL.

Realización 107. El método de la Realización 104, en donde el cáncer es un FL.

Realización 108. El método de la Realización 104, en donde el cáncer es un MCL.

Realización 109. El método de la Realización 104, en donde el cáncer es

una B-ALL (por ejemplo, una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), o una B-ALL con amplificación de *BCL2*).

Realización 110. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es terapia anti CD20.

Realización 111. El método de la Realización 110, en donde el cáncer es un DLBCL o un FL.

Realización 112. El método de la Realización 110, en donde el cáncer es un DLBCL.

Realización 113. El método de la Realización 110, en donde el cáncer es un FL.

Realización 114. El método de la Realización 91, en donde la terapia o agente terapéutico adicional es quimioterapia.

Realización 115. El método de la Realización 114, en donde el cáncer es B-ALL (por ejemplo, una B-ALL con reordenamiento en *MLL* (por ejemplo, una fusión MLL-Af4, una fusión MLL-Af6, una fusión MLL-Af9, una fusión MLL-ENL o una fusión MLL-PTD), una B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo, una B-ALL de tipo cromosoma Filadelfia, una B-ALL pre-BCR+, una B-ALL dependiente de la señalización de Ras).

Realización 116. Un método para tratar una afección autoinmunitaria en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 117. Un método para tratar un trastorno linfoproliferativo en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 76.

Realización 118. Un método para inducir la degradación de una proteína

BCL6 en una célula de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

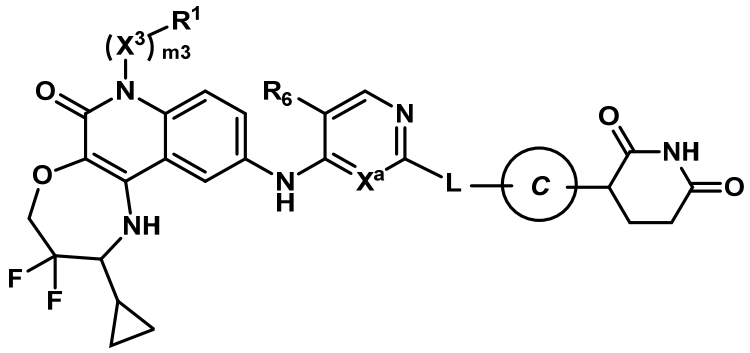
Realización 119. El método de la Realización 118, en donde el contacto se produce *in vivo*.

Realización 120. El método de la Realización 118, en donde el contacto se produce *in vitro*.

Realización 121. El método de una cualquiera de las Realizaciones 118-120, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

**Realizaciones de Fórmula (I-aa) y (I-a) de ejemplo**

Realización 1. Un compuesto de Fórmula (**I-aa**):



Fórmula (**I-aa**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**m3** es 0 o 1;

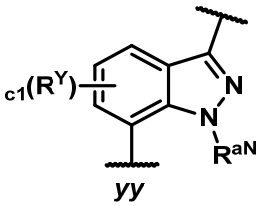
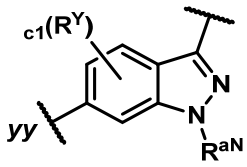
**X³** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**;

**R¹** se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**X^a** es N o CH;

**R⁶** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X³** es alquileno $C_{1-3}$ y **R¹** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\textit{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\textit{bb}$;

$\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\textit{bb}$;

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}\textit{bb}$; y

$-\mathbf{L^{A4}}\text{-}\mathbf{L^{A1}}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-C(=O)-}\textit{bb}$,

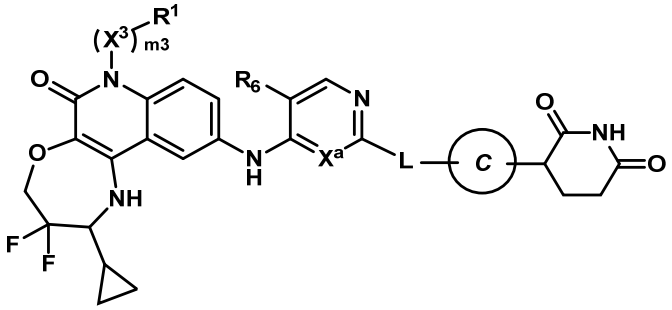
en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 2. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a**):



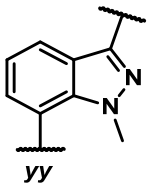
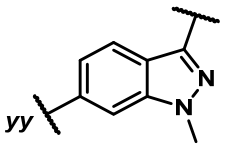
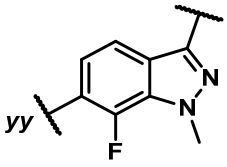
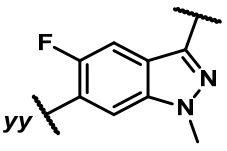
Fórmula (**I-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$-*bb***;

–**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$-*bb***;

**-L$^{A4}$-L$^{A4}$-*bb***;

–**L$^{A4}$**-C(=O)-**L$^{A4}$-*bb***; y

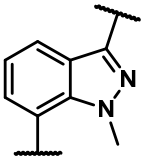
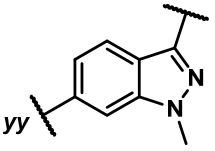
–**L$^{A4}$-L$^{A1}$-L$^{A4}$**-C(=O)**-*bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **R$^a$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 3. El compuesto de las Realizaciones 1 o 2, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

Realización 4. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en:

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-***bb***;

–**L$^{A4}$**-C(=O)-**L$^{A4}$**-***bb***; y

–**L$^{A4}$**-**L$^{A1}$**-**L$^{A4}$**-C(=O)-***bb***,

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; y

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

cada **L$^{A4}$** es independientemente heterociclileno de 4-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **R$^a$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 5. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4, en donde cada **L$^{A4}$** es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**.

en donde cada **L$^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

Realización 6. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4, en donde un **L$^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**; y

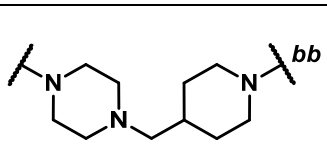
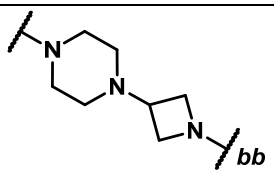
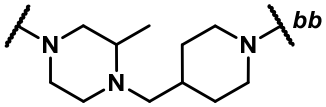
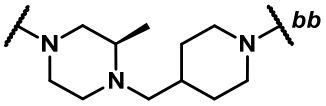
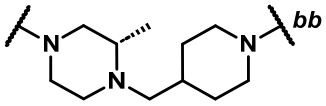
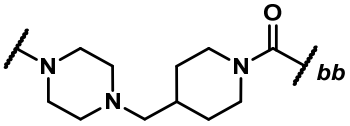
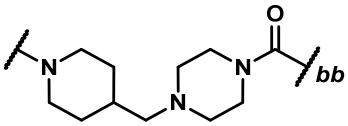
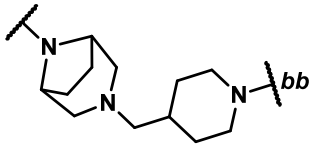
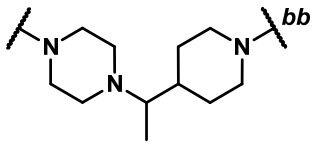
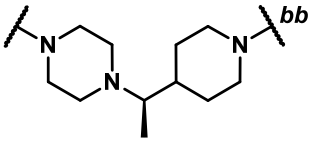
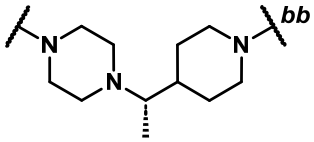
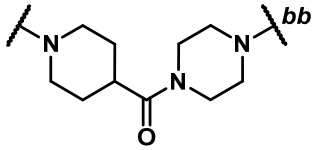
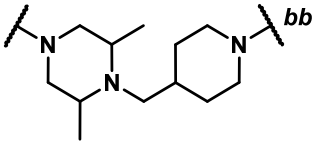
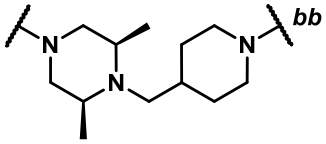
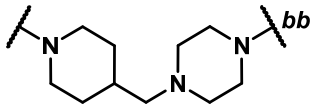
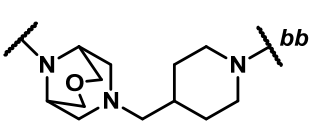
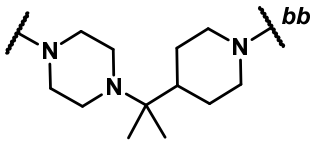
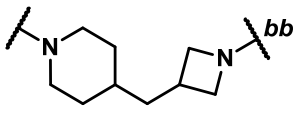
el otro **$L^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12, opcionalmente (por ejemplo, 6-10) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^a$**,

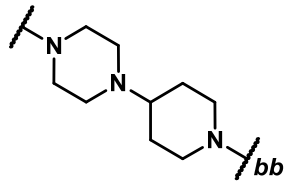
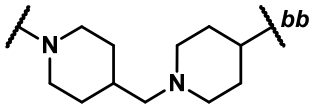
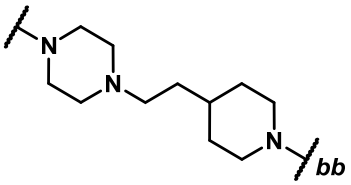
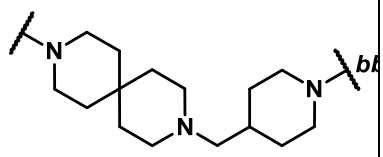
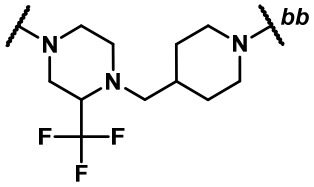
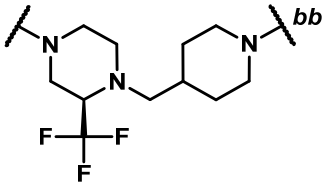
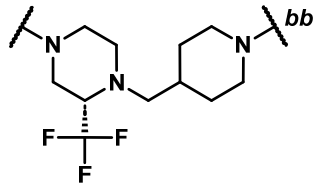
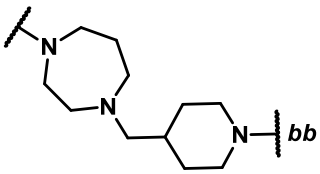
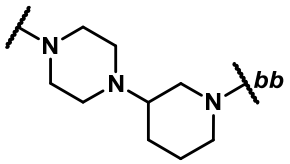
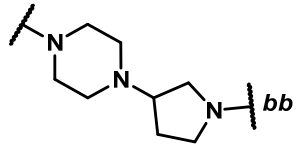
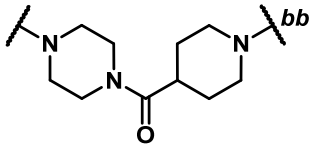
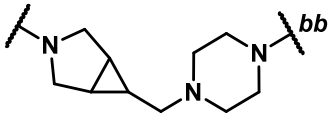
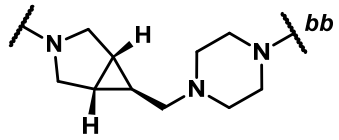
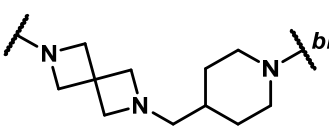
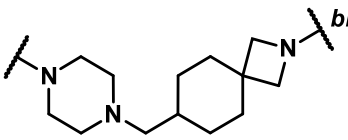
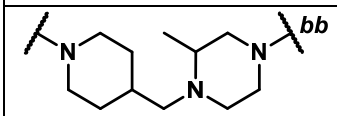
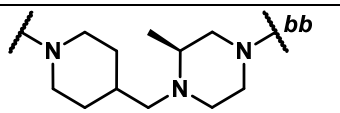
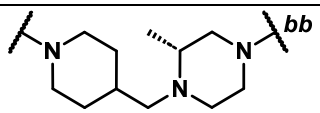
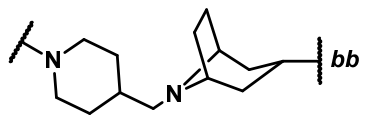
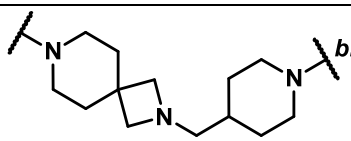
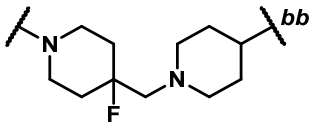
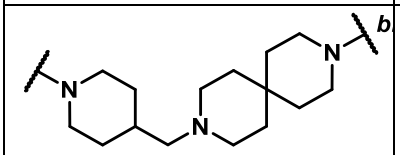
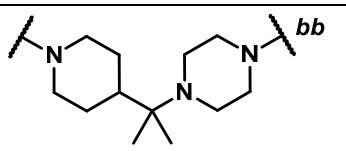
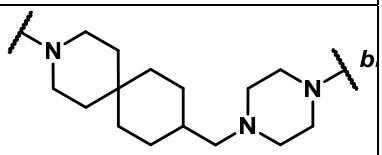
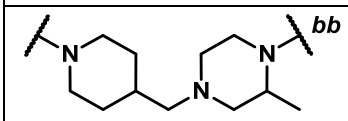
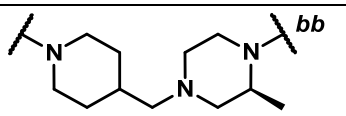
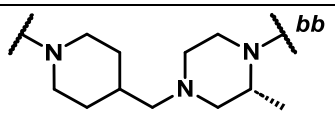
en donde cada **$L^{A4}$** contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional.

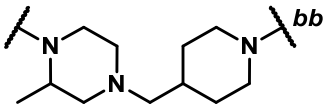
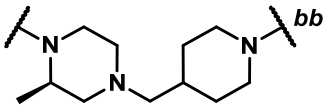
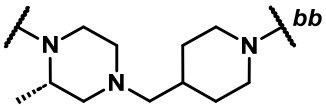
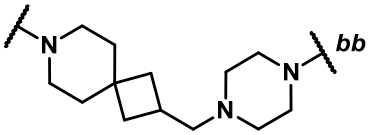
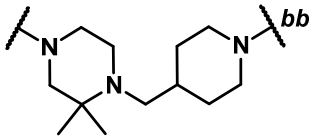
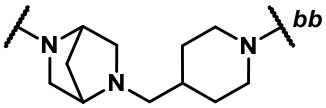
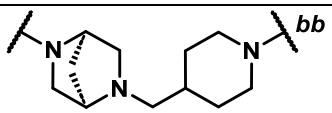
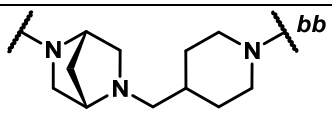
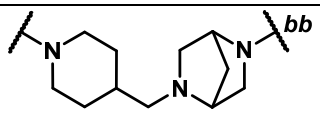
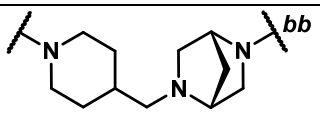
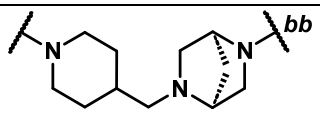
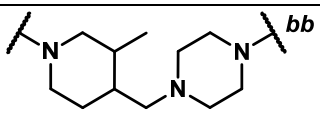
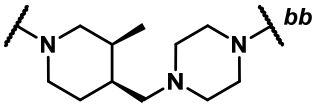
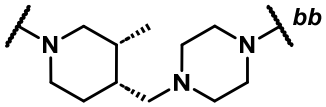
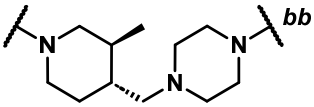
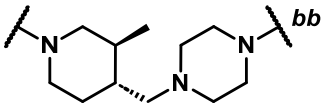
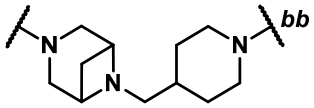
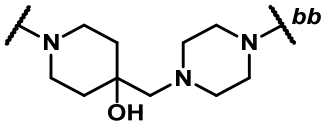
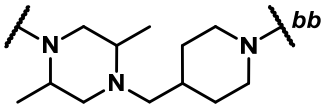
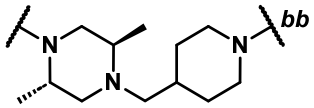
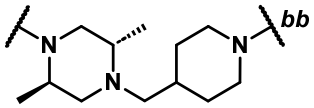
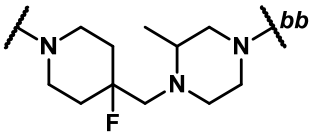
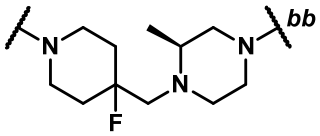
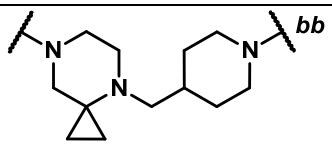
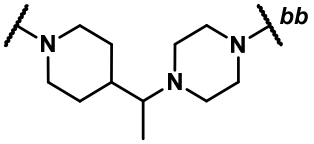
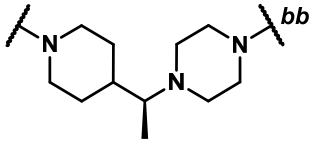
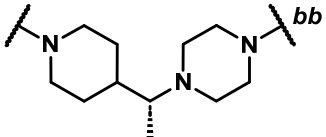
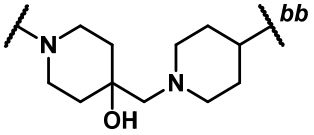
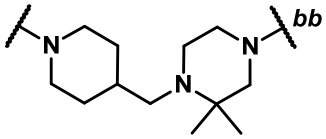
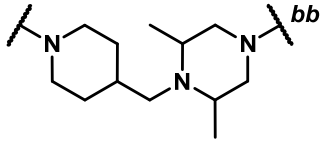
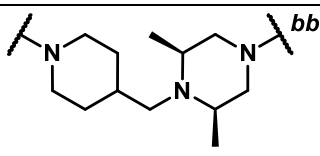
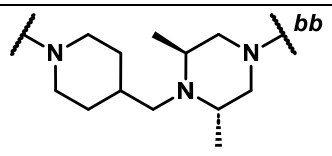
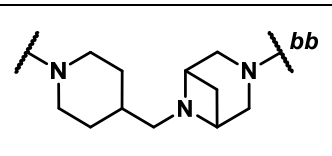
Realización 7. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-6, en donde **L** es –**$L^{A4}$**-**$L^{A1}$**-**$L^{A4}$**-*bb*; y **$L^{A1}$** es $CH_2$ o CHMe.

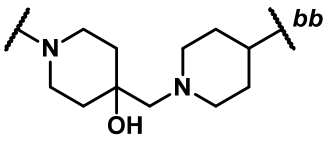
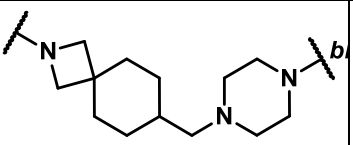
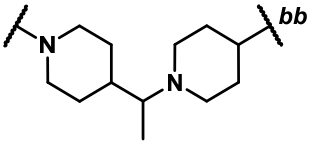
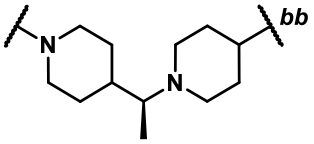
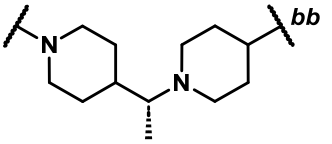
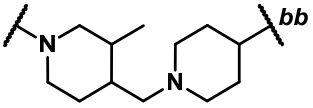
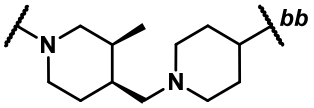
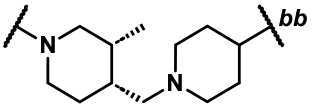
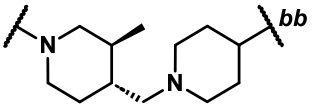
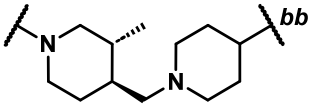
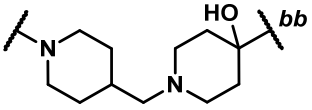
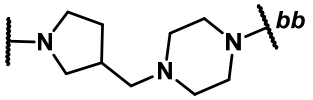
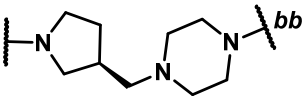
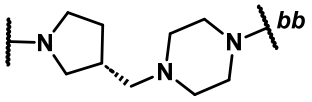
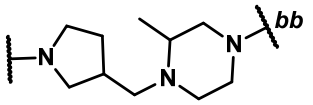
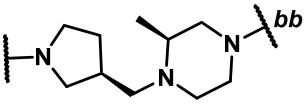
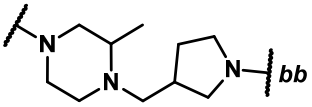
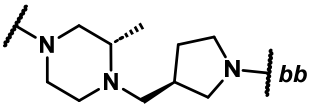
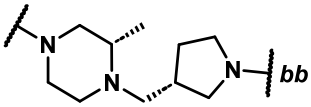
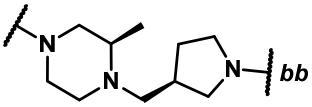
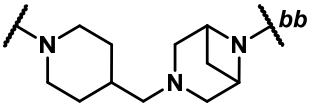
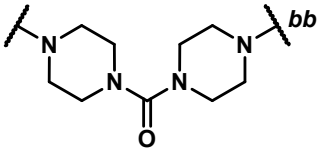
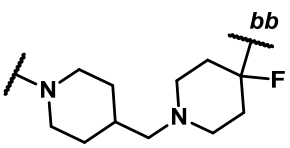
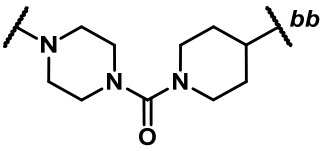
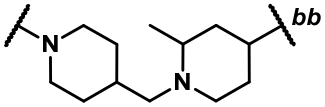
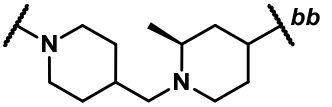
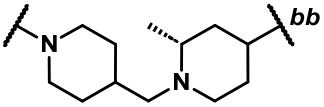
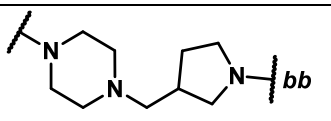
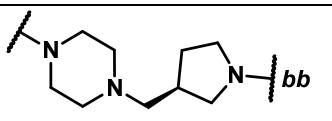
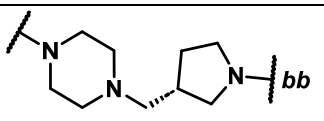
Realización 8. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4, en donde **L** se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla L-I-a:**

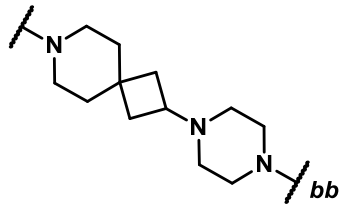
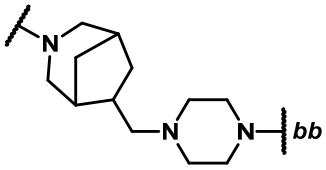
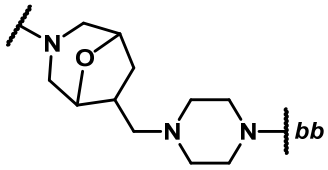
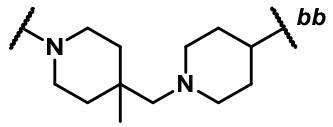
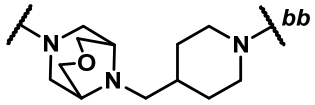
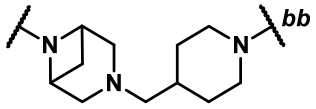
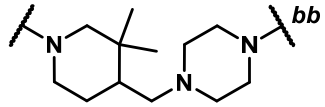
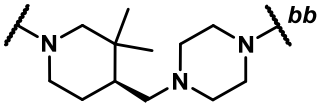
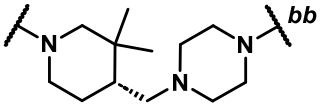
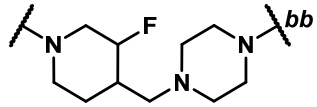
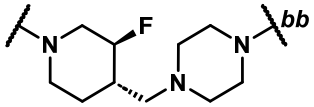
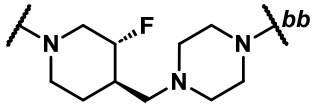
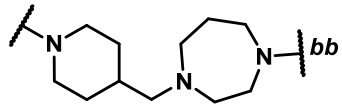
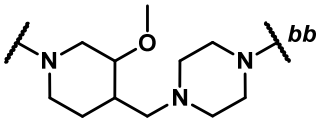
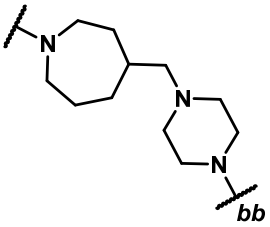
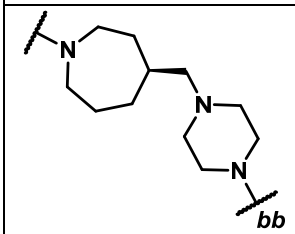
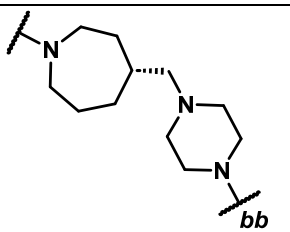
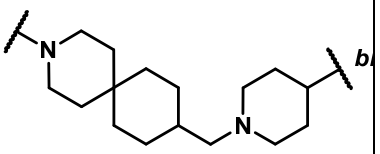
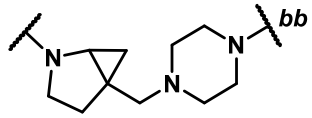
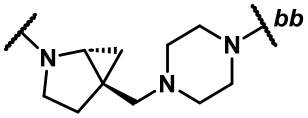
**Tabla L-I-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

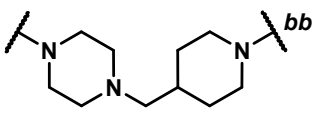
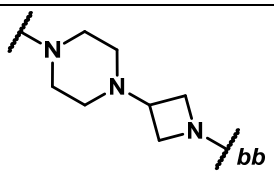
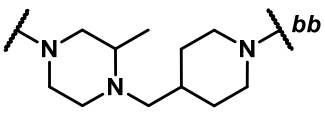
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

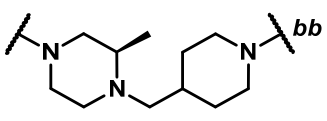
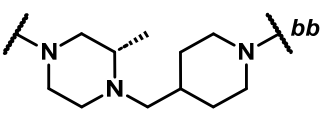
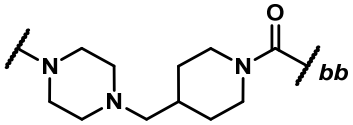
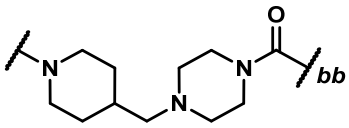
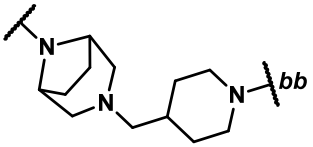
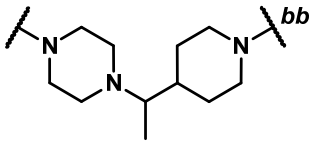
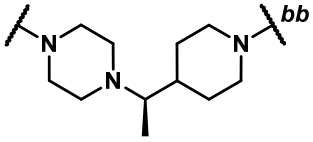
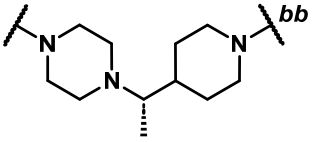
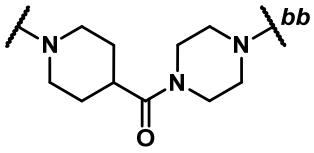
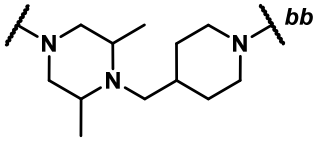
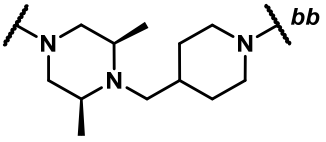
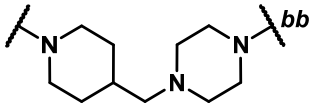
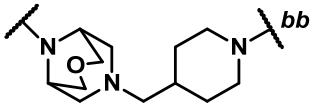
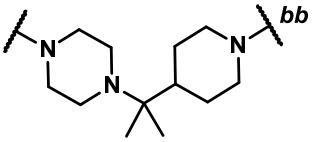
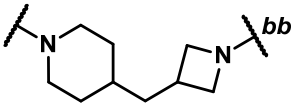
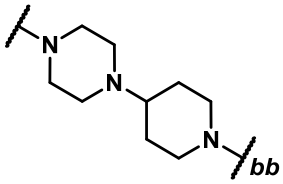
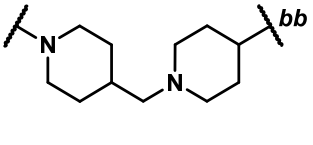
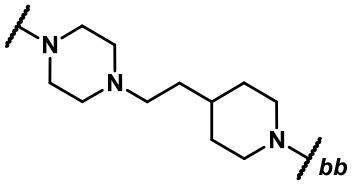
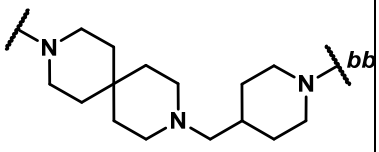
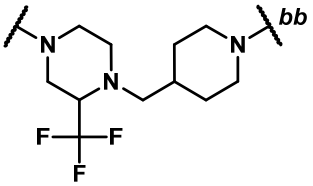
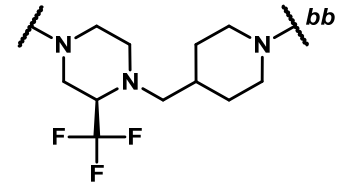
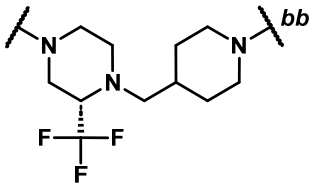
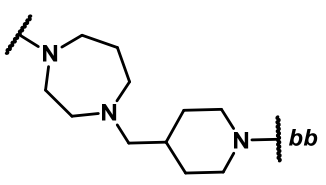
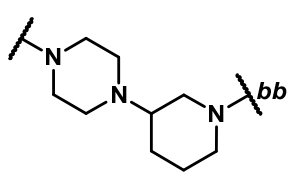
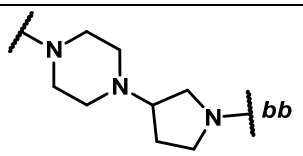
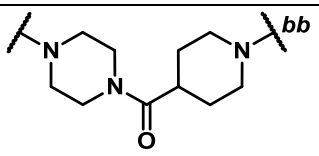
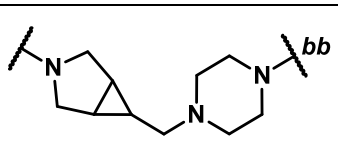
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

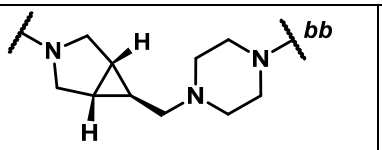
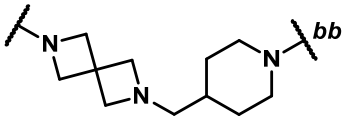
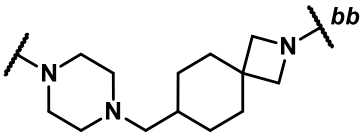
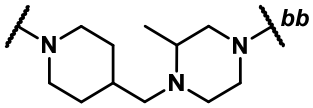
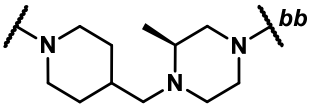
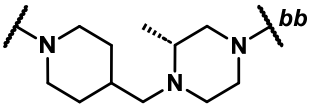
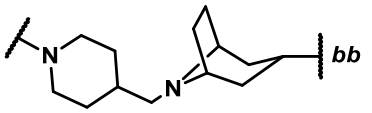
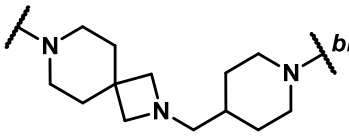
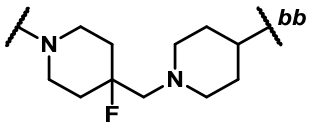
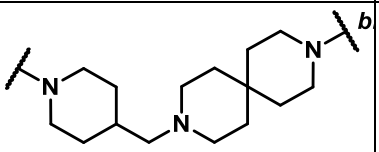
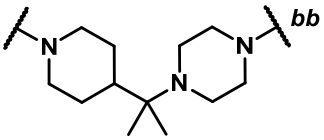
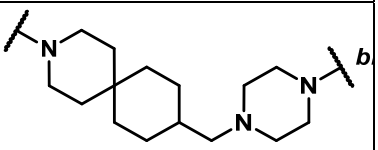
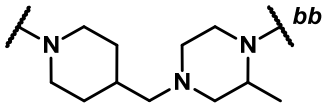
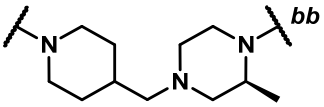
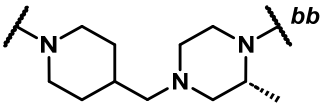
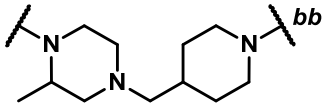
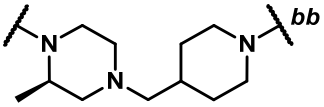
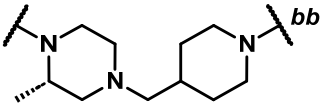
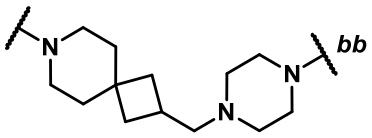
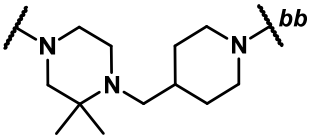
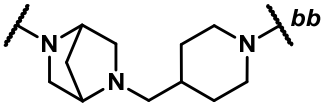
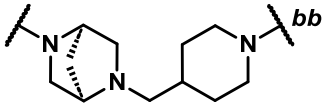
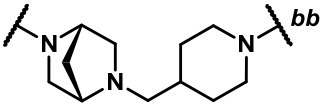
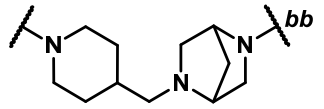
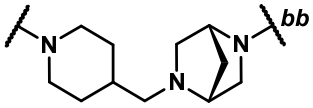
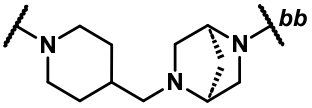
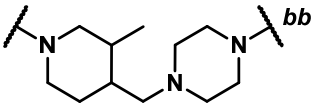
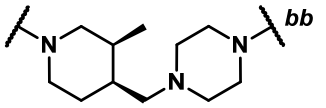
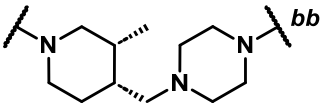
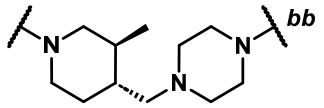
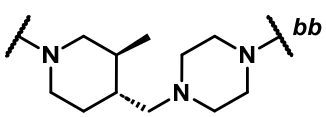
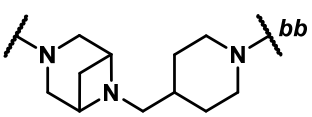
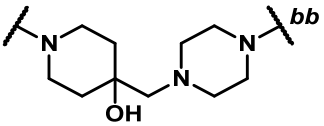
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

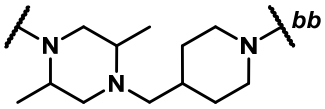
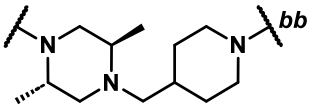
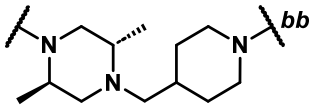
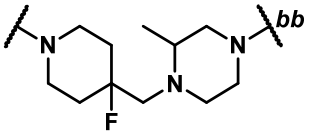
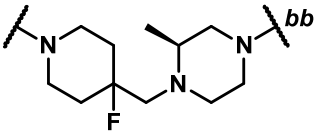
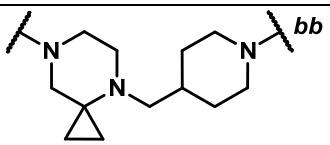
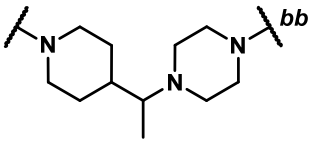
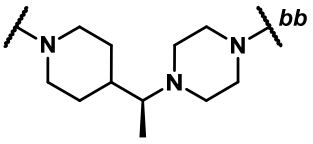
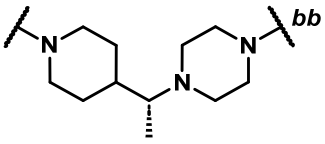
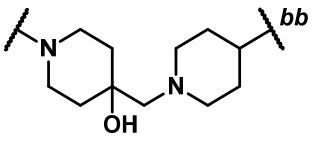
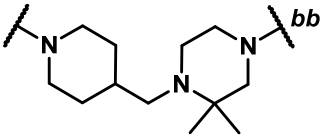
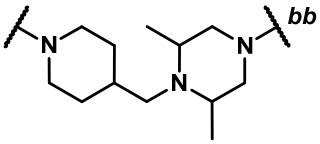
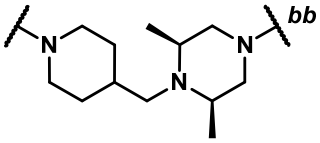
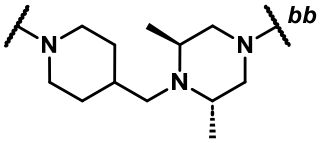
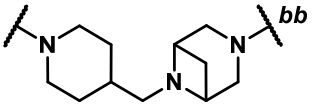
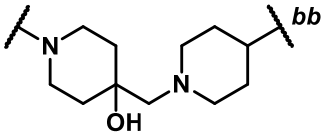
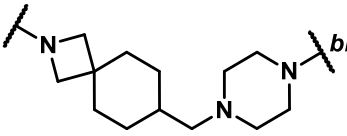
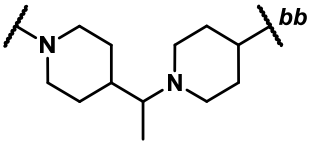
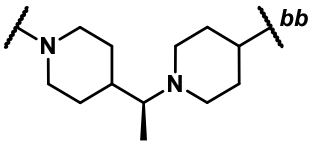
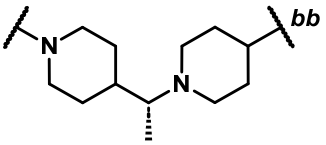
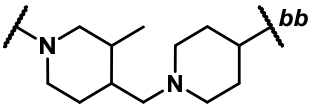
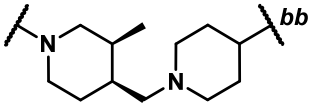
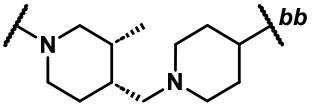
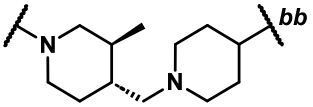
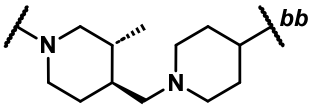
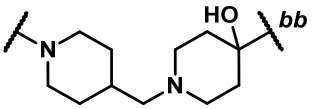
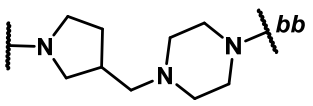
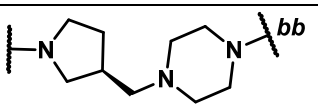
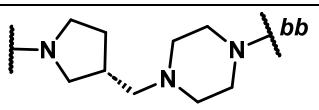
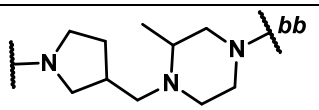
en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

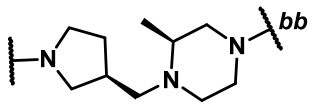
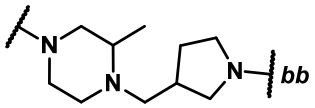
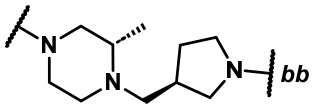
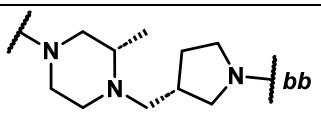
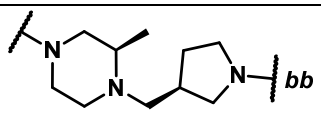
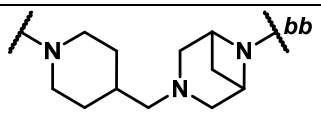
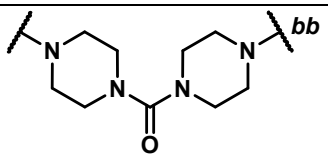
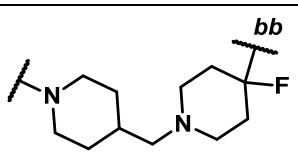
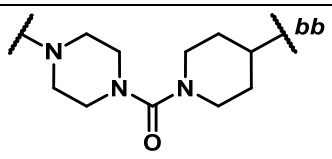
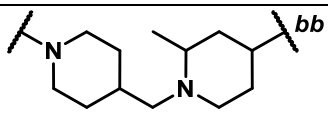
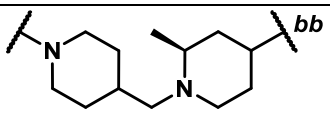
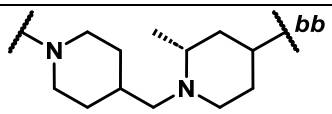
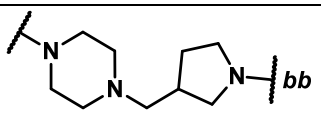
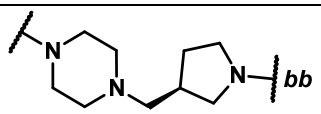
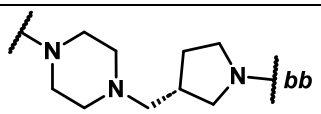
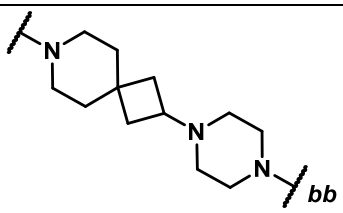
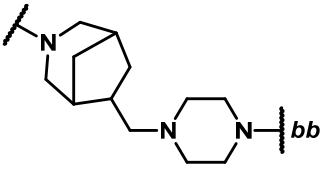
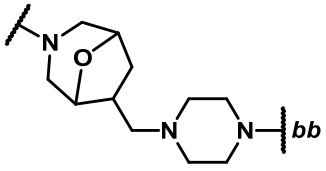
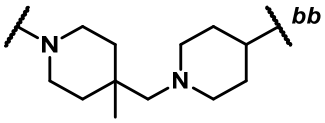
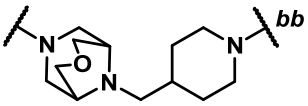
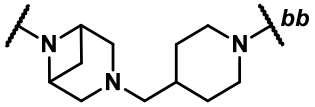
**Tabla L-I-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

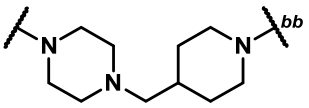
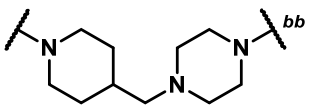
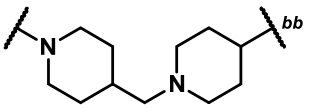
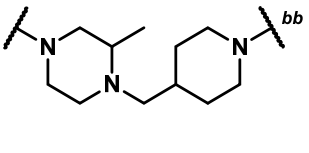
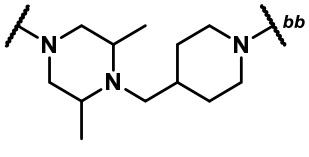
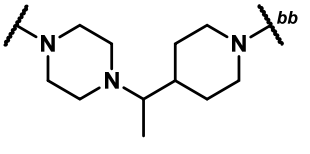
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

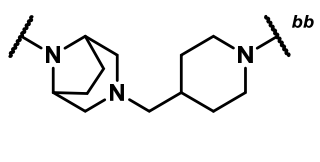
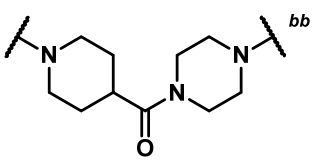
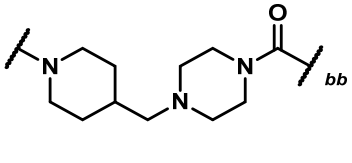
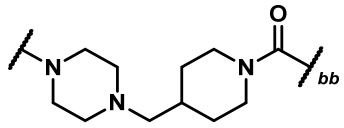
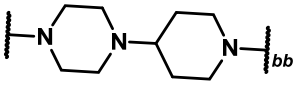
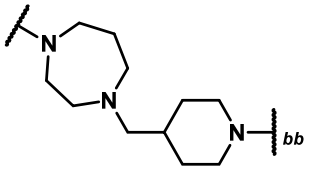
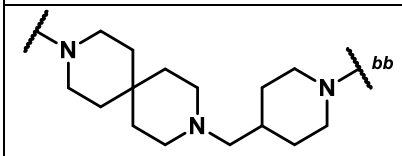
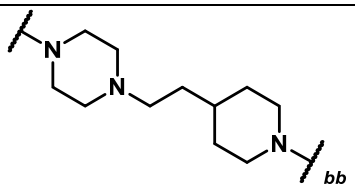
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

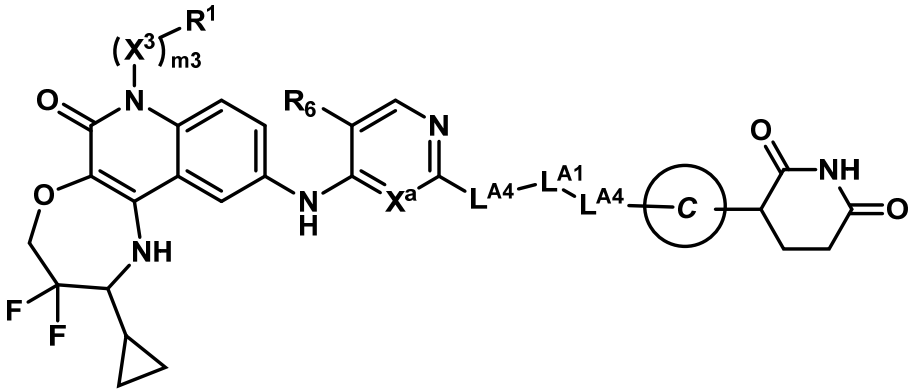
**Tabla L1-a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 9. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-aa-1**):



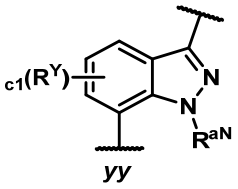
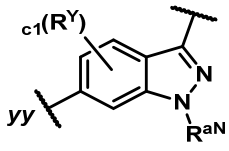
Fórmula (**I-aa-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

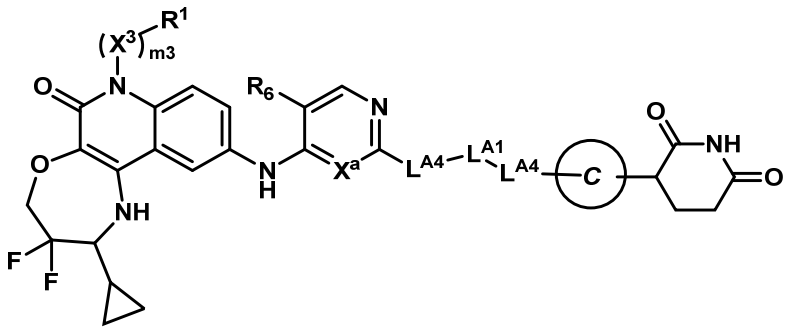
$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional, y

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 10. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4 o 9, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a-1**):



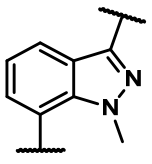
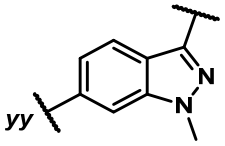
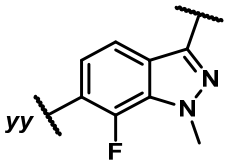
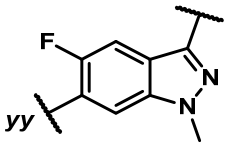
Fórmula (**I-a-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

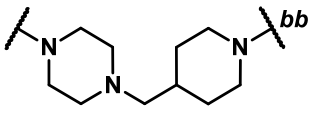
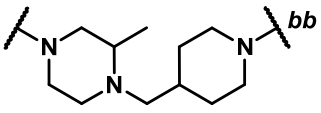
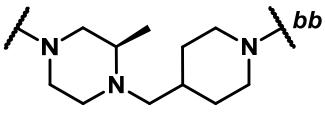
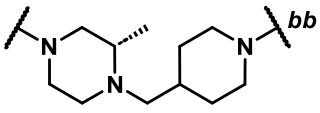
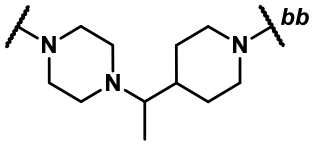
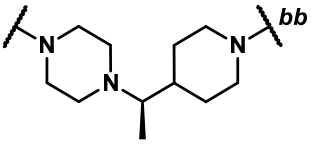
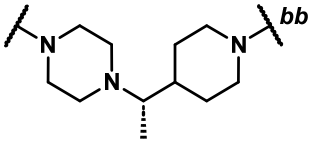
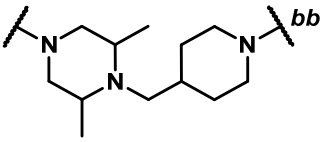
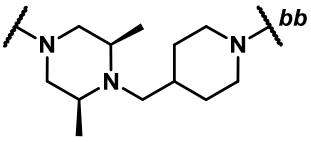
cada $\mathbf{L^{A4}}$ es independientemente un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

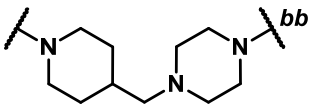
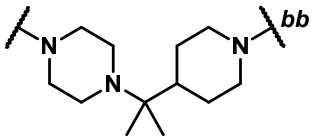
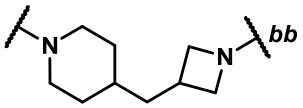
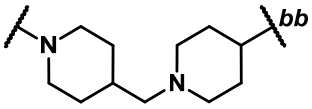
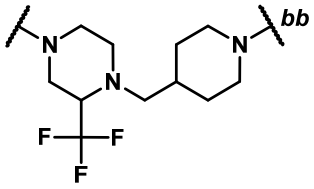
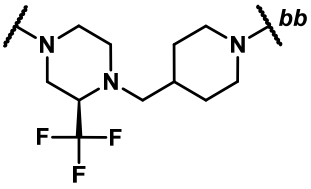
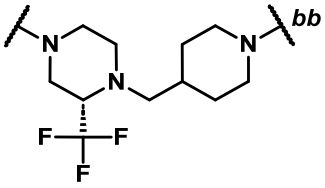
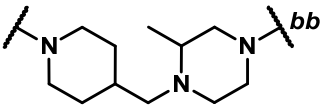
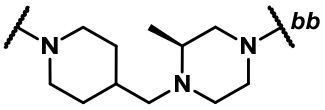
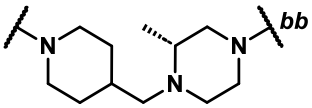
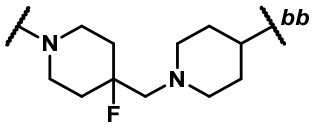
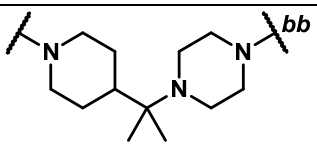
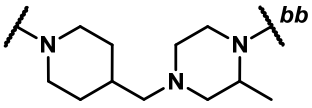
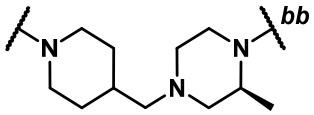
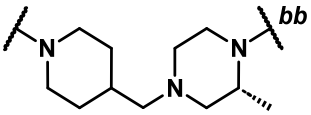
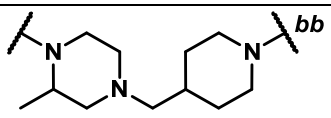
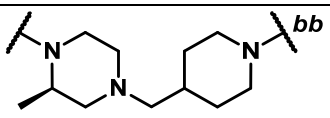
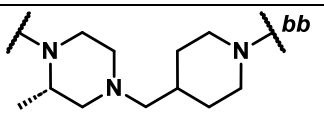
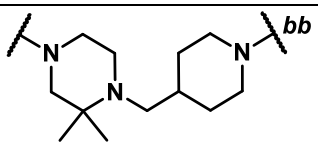
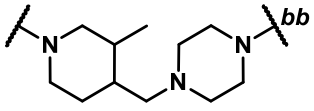
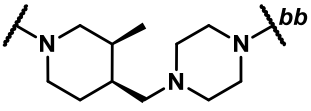
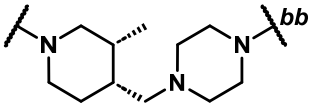
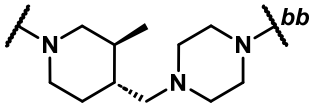
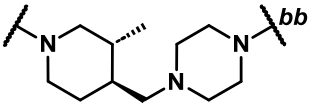
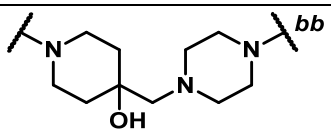
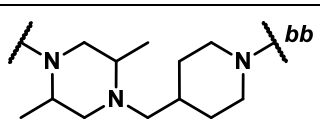
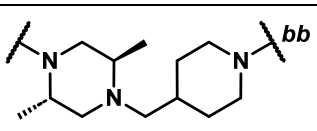
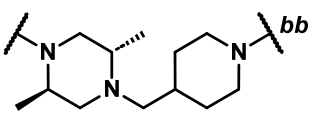
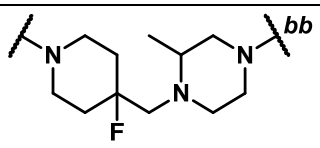
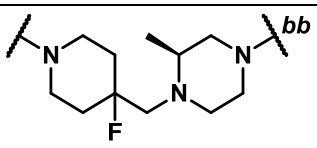
cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional, y

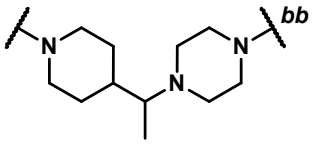
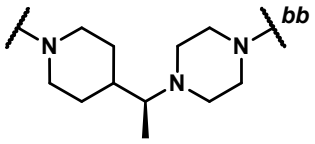
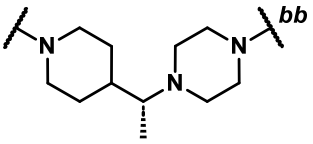
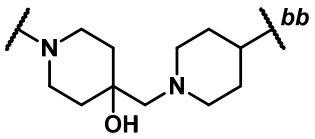
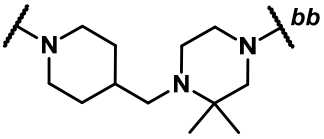
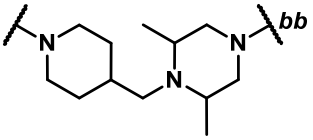
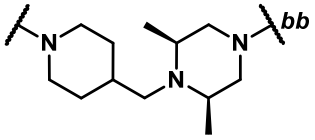
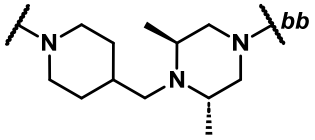
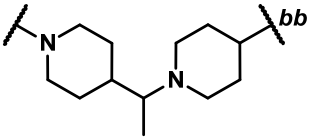
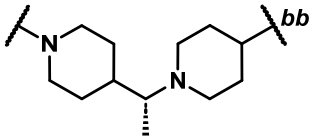
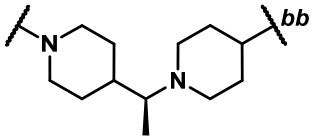
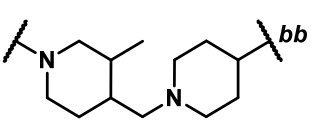
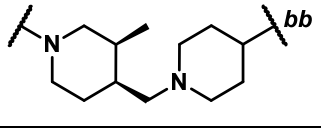
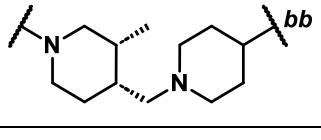
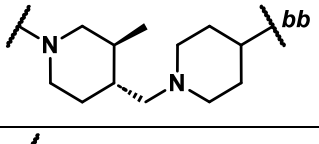
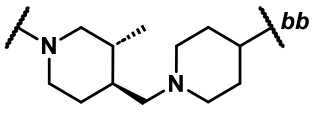
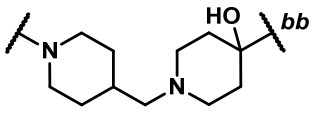
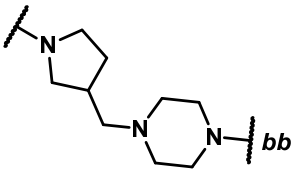
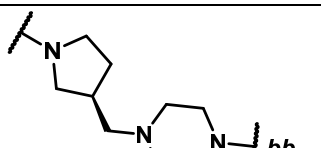
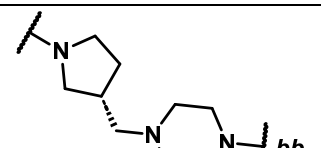
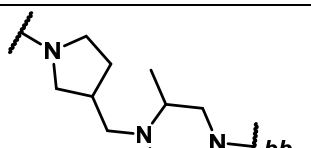
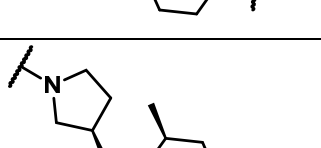
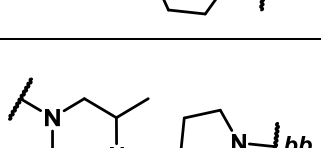
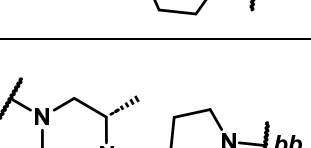
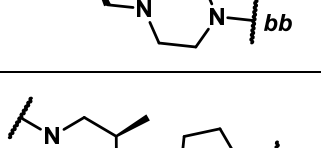
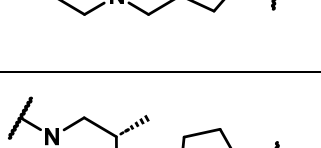
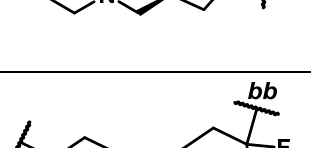
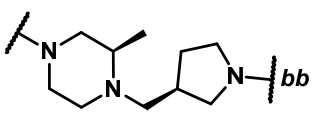
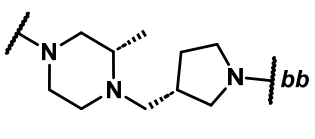
cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

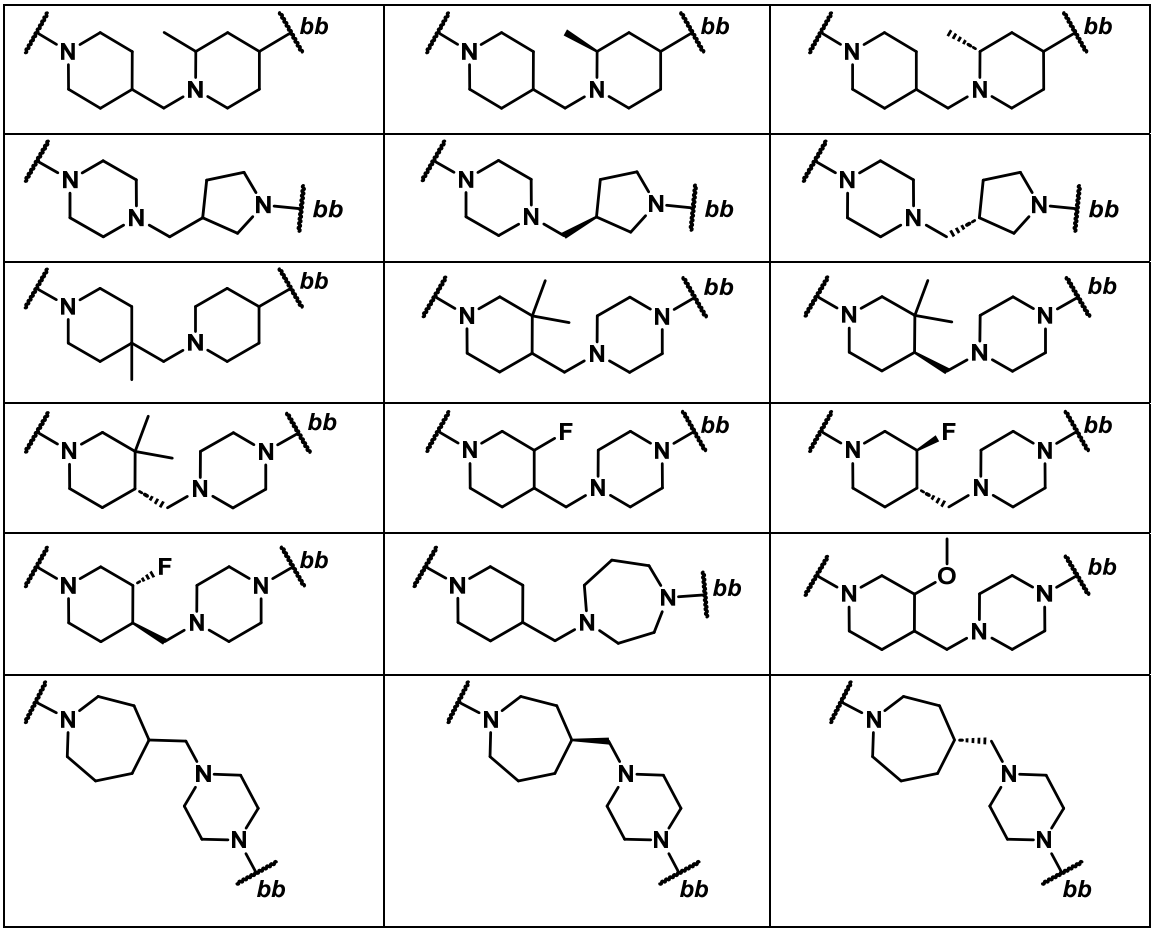
Realización 11. El compuesto de las Realizaciones 9 o 10, en donde el resto **-$L^{A4}$-$L^{A1}$-$L^{A4}$-** se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-1:**

**Tabla L-I-a-1**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

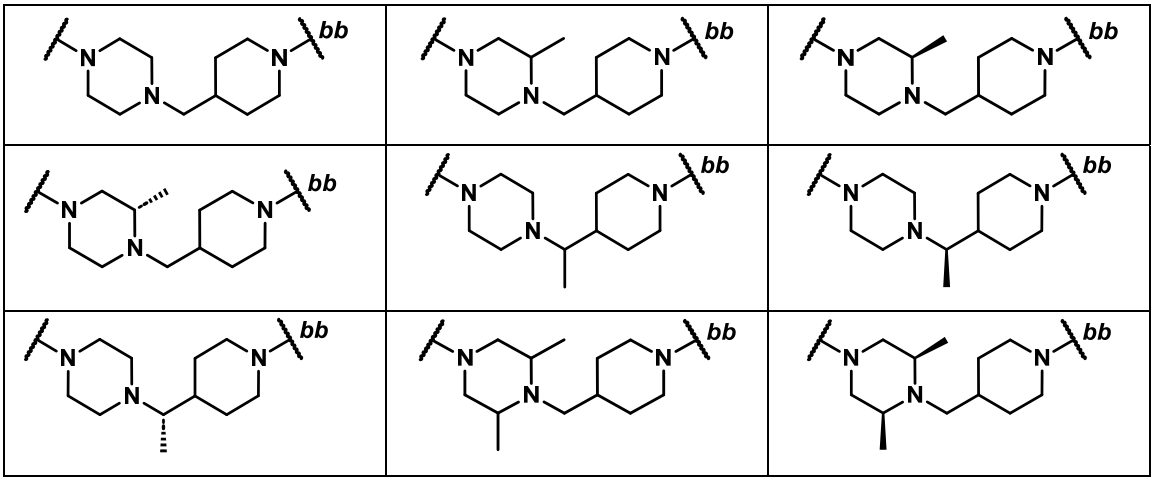
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

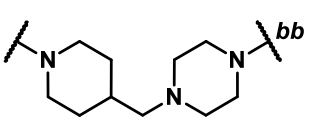
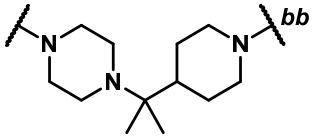
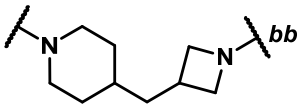
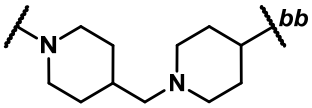
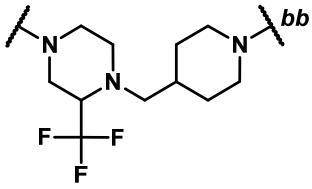
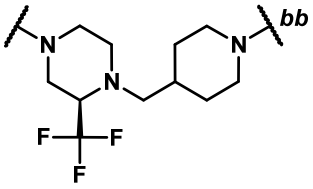
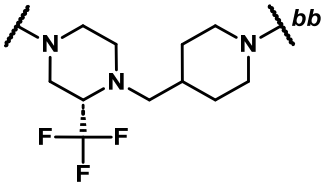
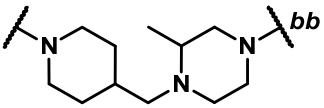
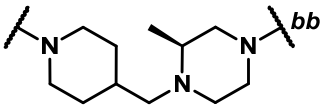
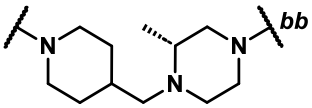
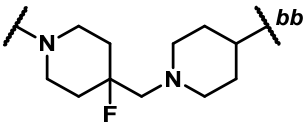
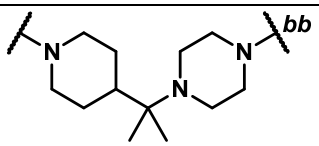
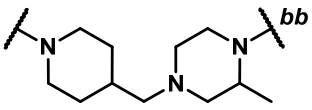
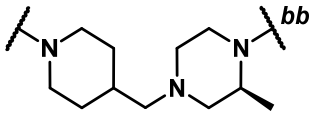
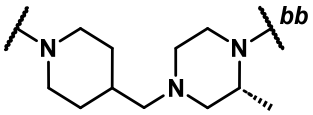
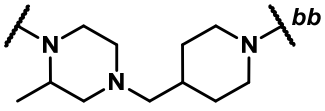
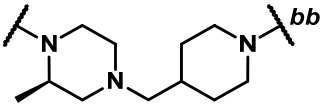
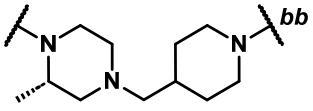
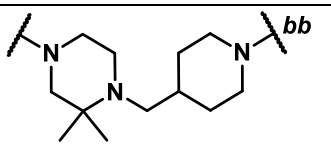
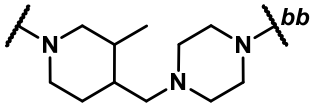
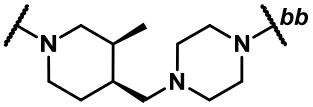
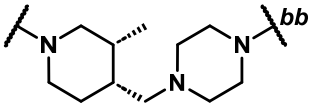
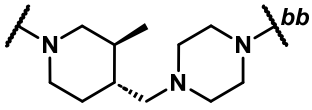
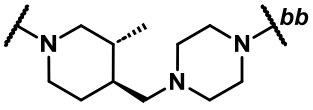
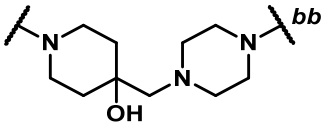
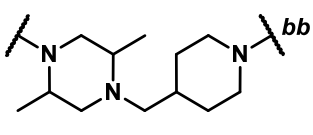
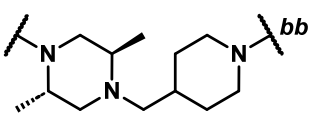
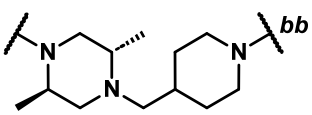
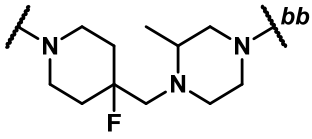
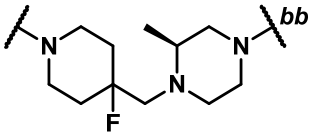
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

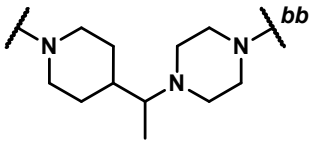
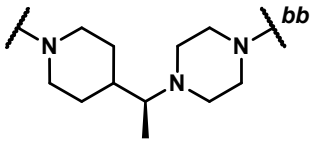
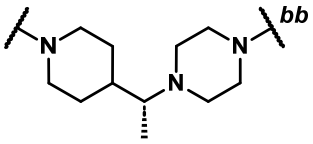
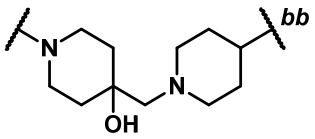
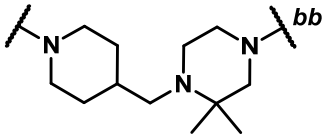
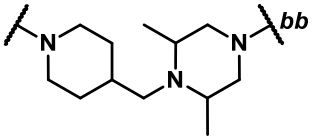
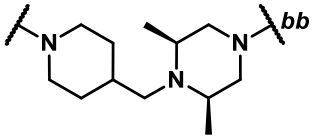
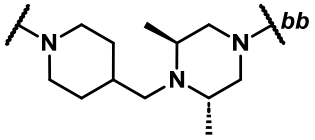
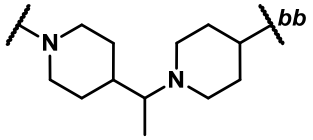
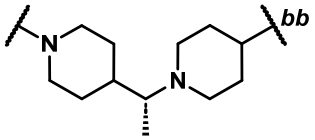
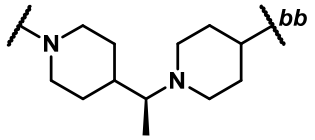
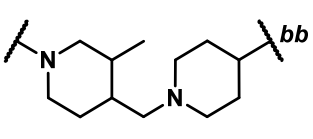
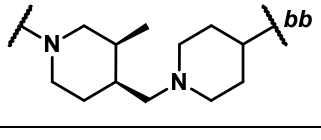
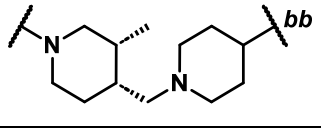
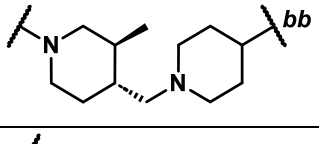
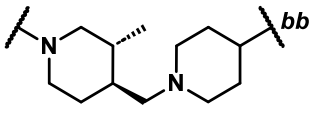
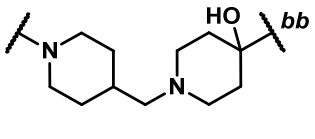
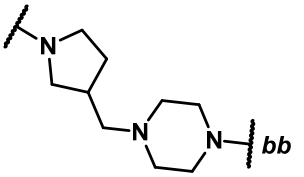
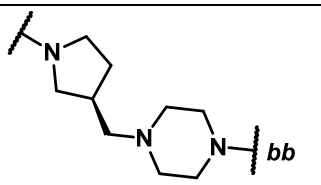
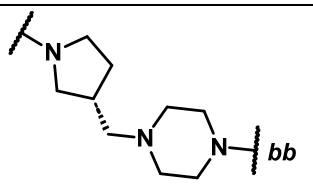
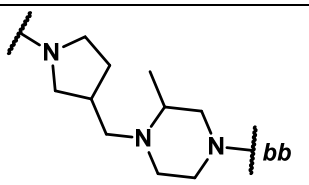
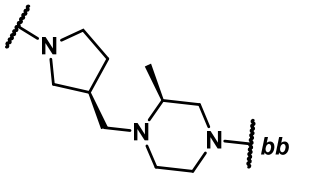
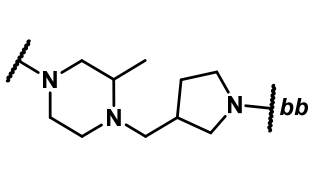
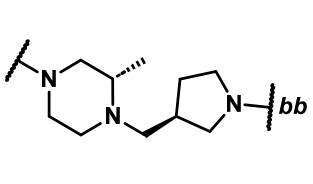
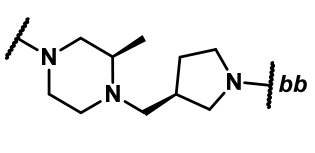
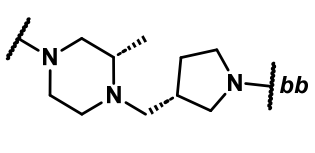
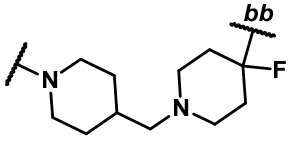


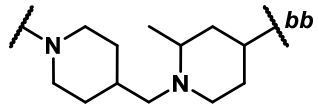
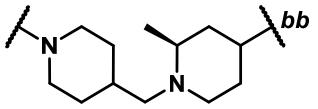
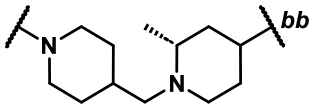
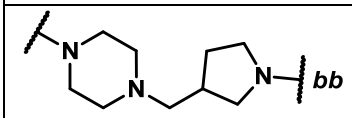
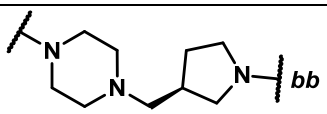
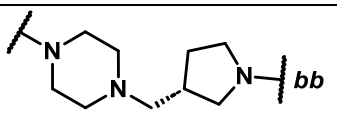
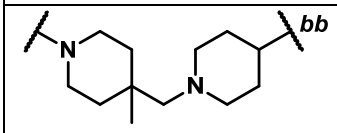
en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

**Tabla L-I-a-1**



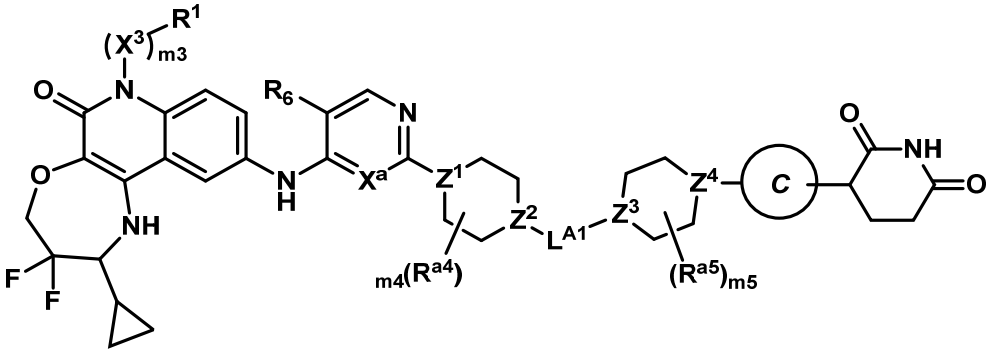
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 12. El compuesto de la Realización 1 o 9, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-aa-2**):



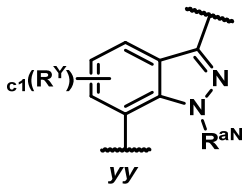
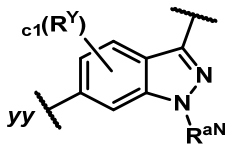
Fórmula (**I-aa-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **R$^Y$** se selecciona del grupo que consiste

en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

$\mathbf{Z^1}$ y $\mathbf{Z^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a4}}$ y N;

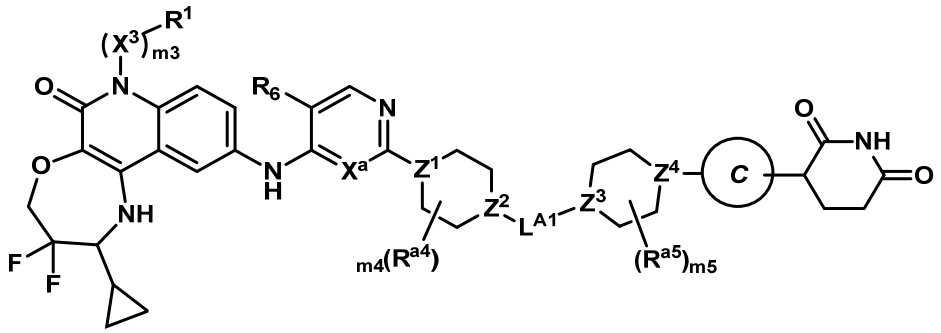
$\mathbf{Z^3}$ y $\mathbf{Z^4}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a5}}$ y N,

con la condición de que al menos uno de $\mathbf{Z^1}$ y $\mathbf{Z^2}$ es N; al menos uno de $\mathbf{Z^3}$ y $\mathbf{Z^4}$ es N; y cuando $\mathbf{Z^2}$ es N, $\mathbf{Z^3}$ es CH o C$\mathbf{R^{a5}}$;

**m4** y **m5** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{a5}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 13. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4, 9, 10, o 12, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a-2**):



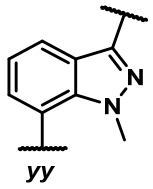
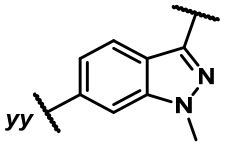
Fórmula (**I-a-2**)

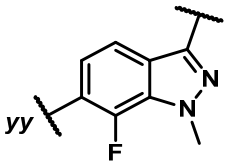
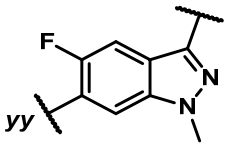
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,

 y  ;

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**Z$^1$** y **Z$^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**R$^{a4}$** y N;

**Z$^3$** y **Z$^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**R$^{a5}$** y N,

con la condición de que al menos uno de **Z$^1$** y **Z$^2$** es N; al menos uno de **Z$^3$** y **Z$^4$** es N; y cuando **Z$^2$** es N, **Z$^3$** es CH o C**R$^{a5}$**;

**m4** y **m5** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: 0, 1 y 2; y

cada **R$^{a4}$** y **R$^{a5}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 14. El compuesto de las Realizaciones 12 o 13, en donde **Z$^1$** es N; y **Z$^2$** es CH o C**R$^{a4}$**.

Realización 15. El compuesto de las Realizaciones 12 o 13, en donde **Z$^1$** es N; **Z$^2$** es CH o C**R$^{a4}$**; y **Z$^3$** es N.

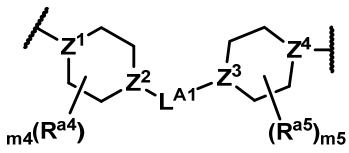
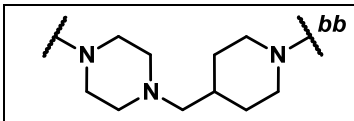
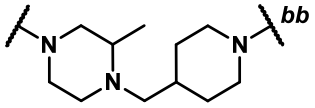
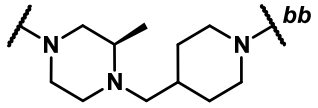
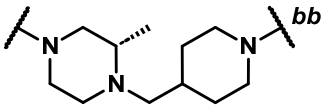
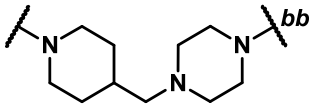
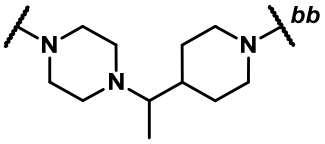
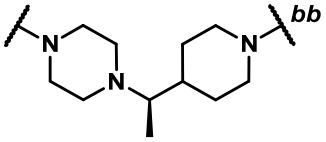
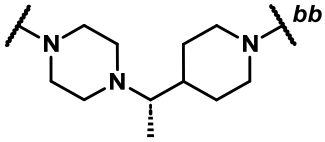
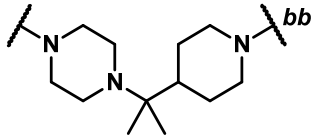
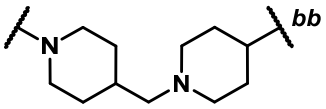
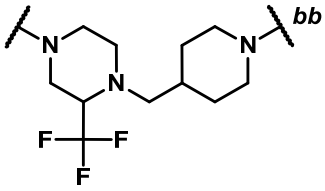
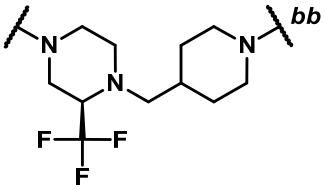
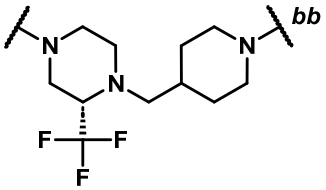
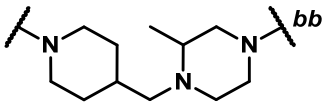
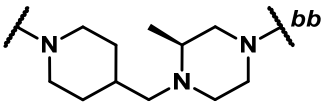
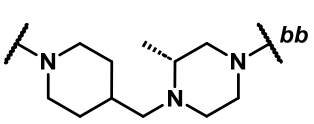
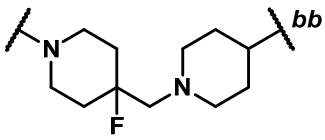
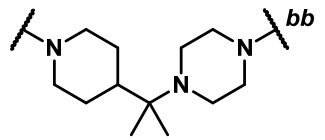
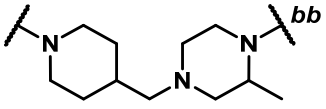
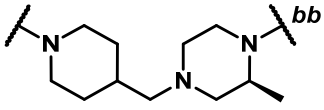
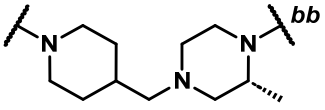
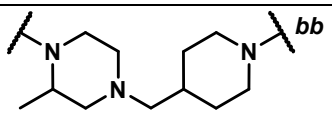
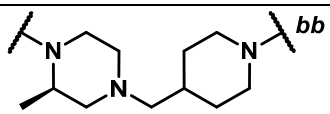
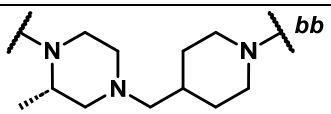
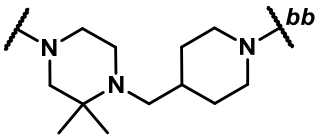
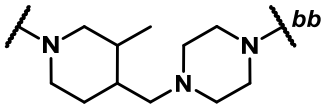
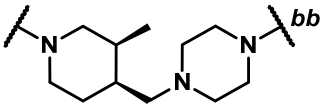
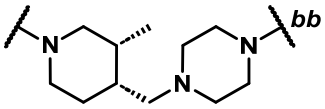
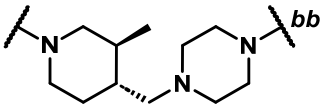
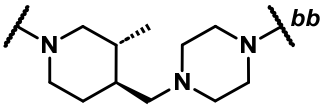
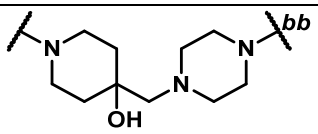
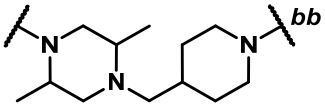
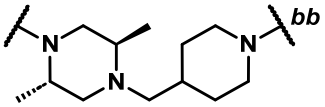
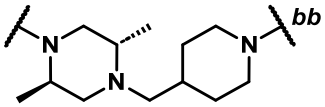
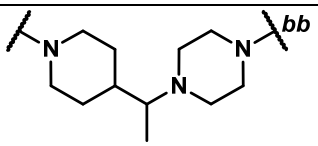
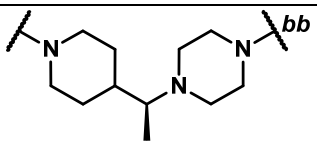
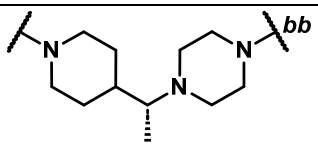
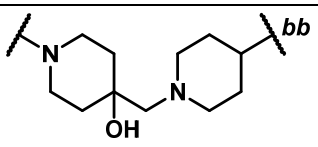
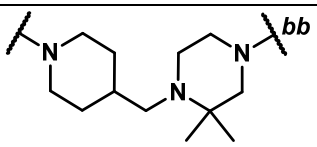
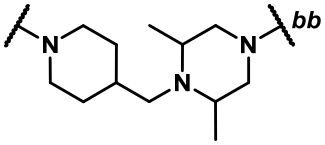
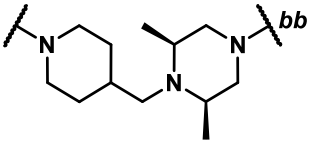
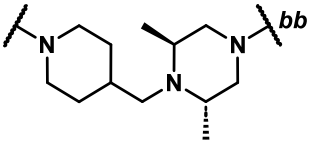
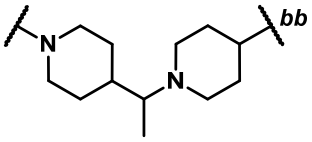
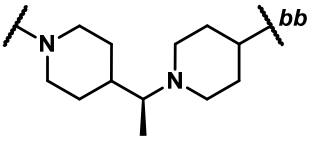
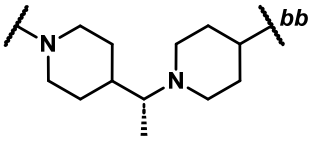
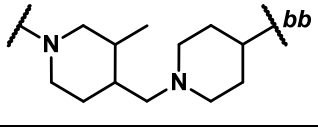
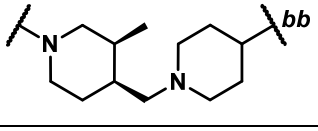
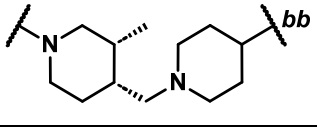
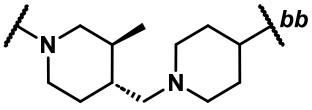
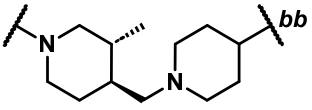
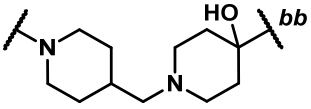
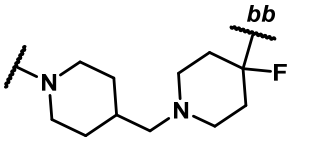
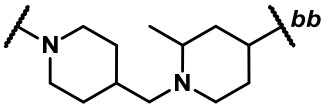
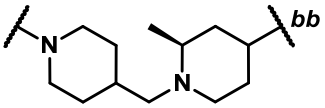
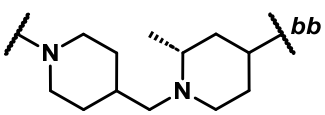
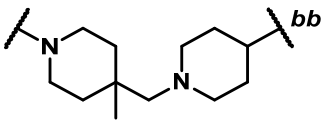
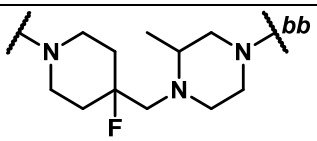
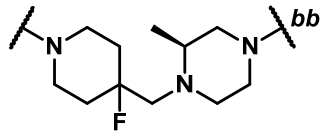
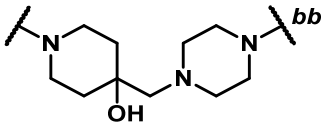
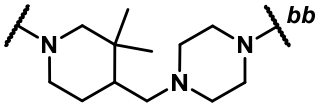
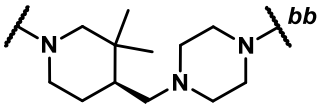
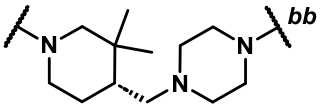
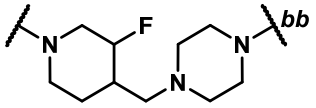
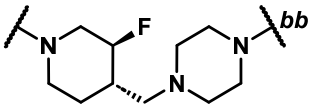
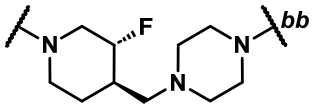
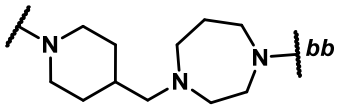
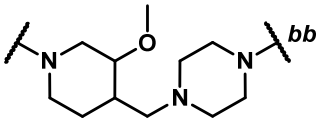
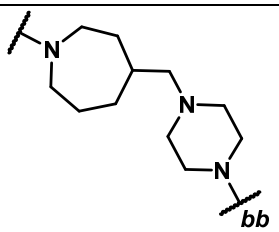
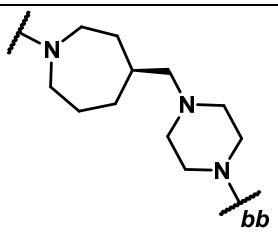
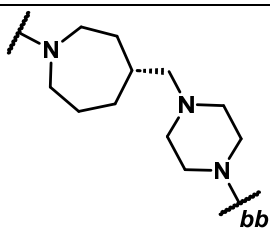
Realización 16. El compuesto de las Realizaciones 12 o 13, en donde el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-2**:

**Tabla L-I-a-2**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

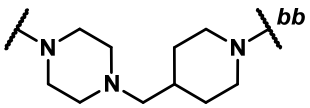
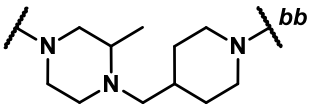
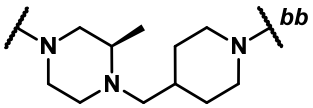
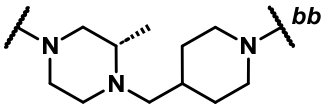
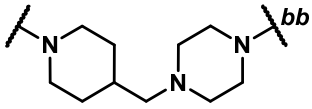
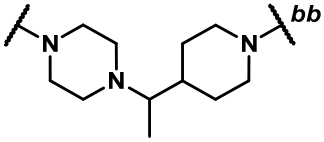
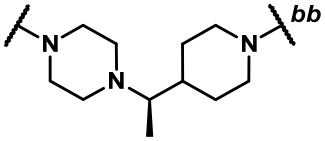
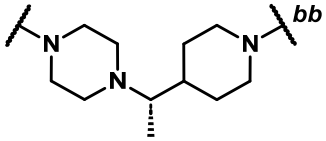
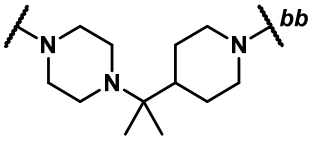
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

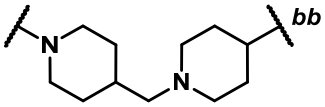
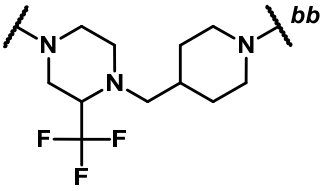
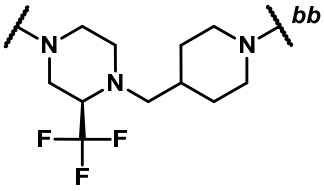
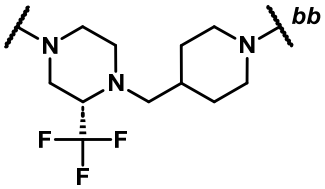
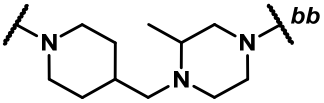
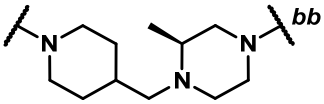
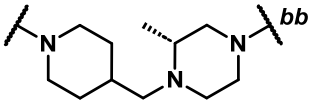
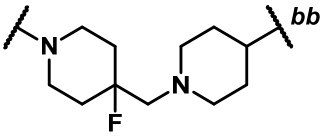
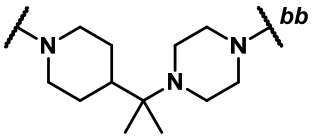
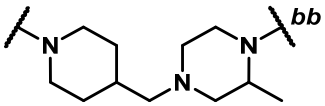
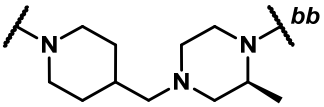
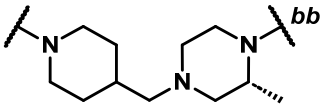
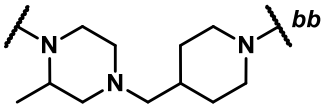
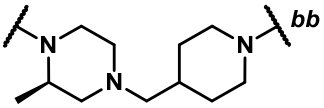
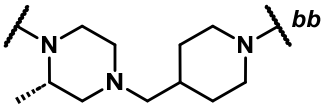
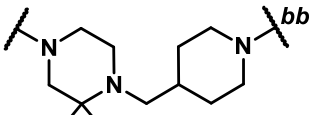
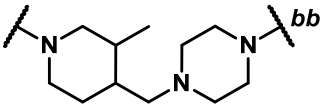
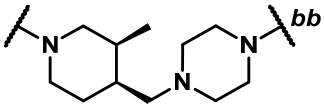
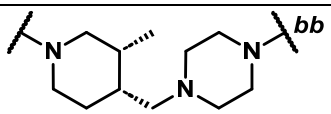
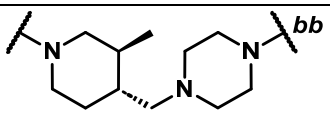
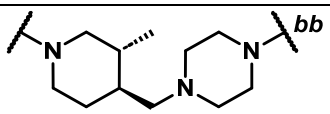
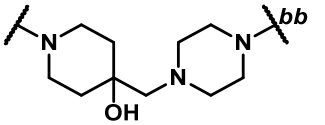
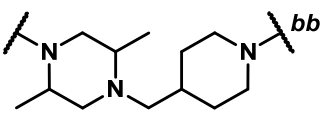
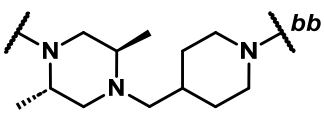
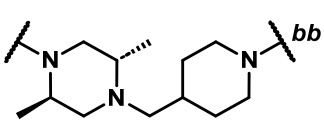
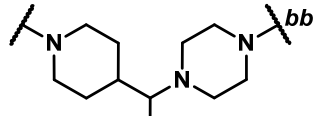
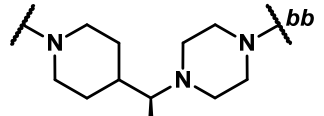
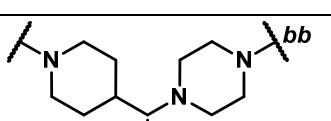
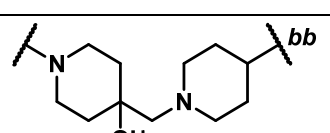
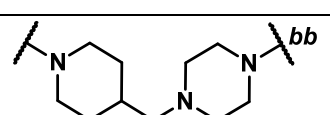
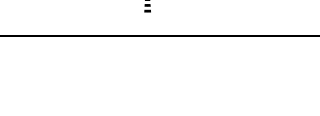
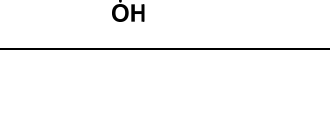
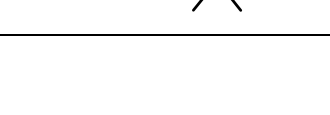
30

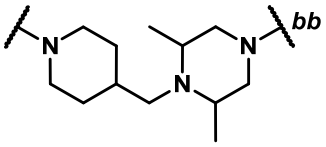
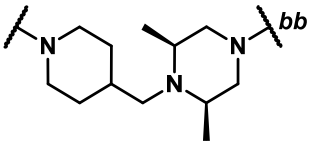
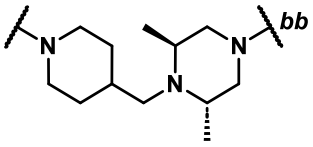
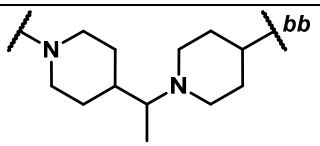
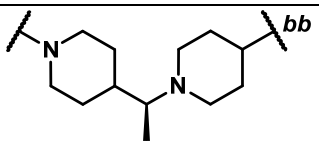
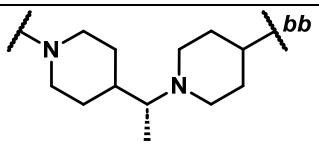
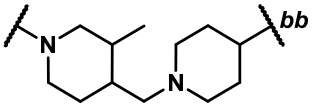
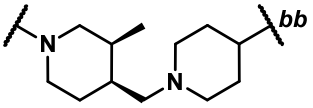
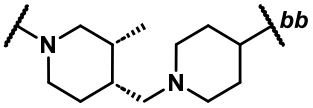
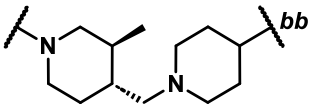
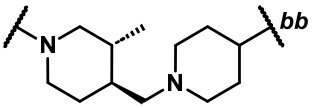
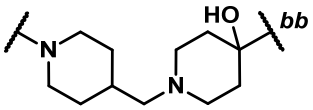
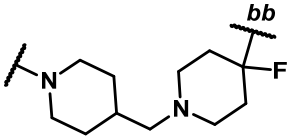
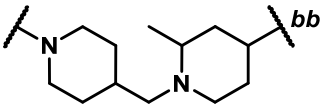
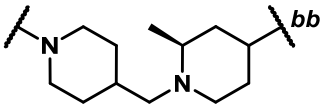
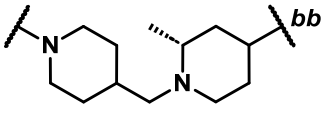
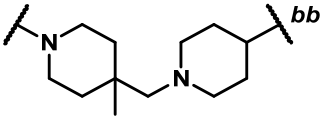
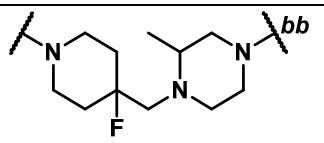
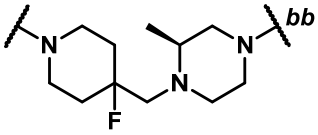
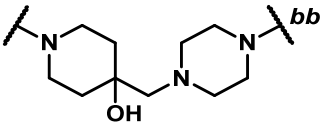
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

**Tabla L-I-a-2**

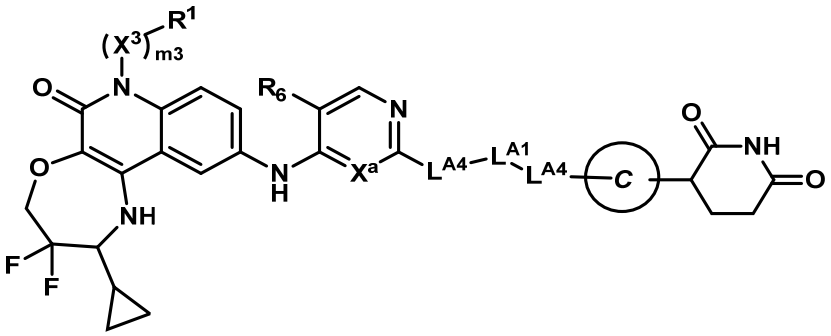
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 17. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-aa-3**):



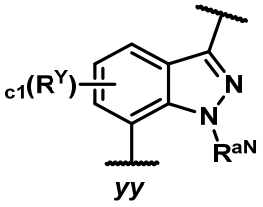
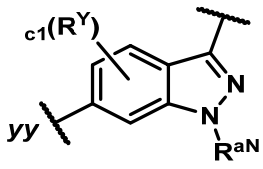
Fórmula (**I-aa-3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, $\mathbf{R^Y}$ se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$;

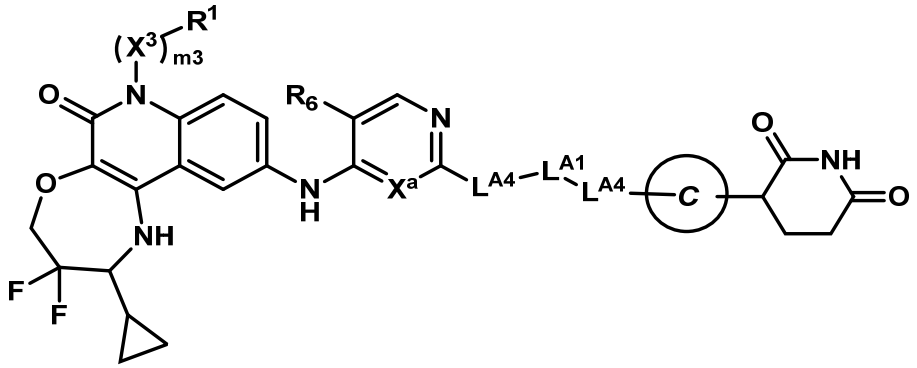
$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$; y

un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$, en donde:

cada $\mathbf{R^a}$ presente en $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 18. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4 o 17, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a-3**):



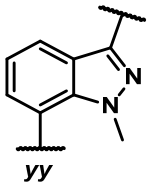
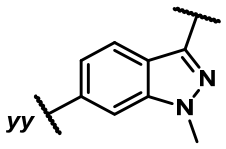
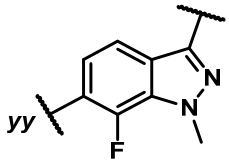
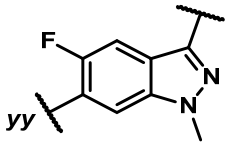
Fórmula (**I-a-3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**X$^a$** es N o CH;

**R$^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **X$^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **R$^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

**L$^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

un **L$^{A4}$** es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**; y

el otro **L$^{A4}$** es un heterociclileno bicíclico de 6-12 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 **R$^a$**, en donde:

cada **R$^a$** presente en **L$^{A4}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 19. El compuesto de las Realizaciones 17 o 18, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico espirocíclico de 6-12 (por ejemplo, 7, 9 u 11) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

Realización 20. El compuesto de las Realizaciones 17 o 18, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico unido con puente de 6-12 (por ejemplo, 7, 8 u 9) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

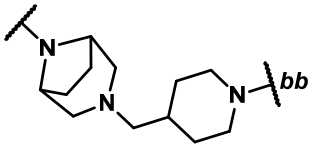
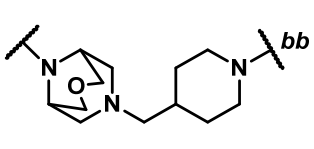
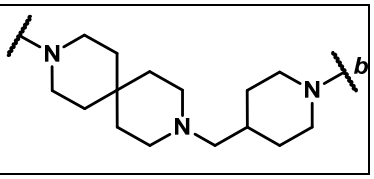
Realización 21. El compuesto de las Realizaciones 17 o 18, en donde un $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno monocíclico de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

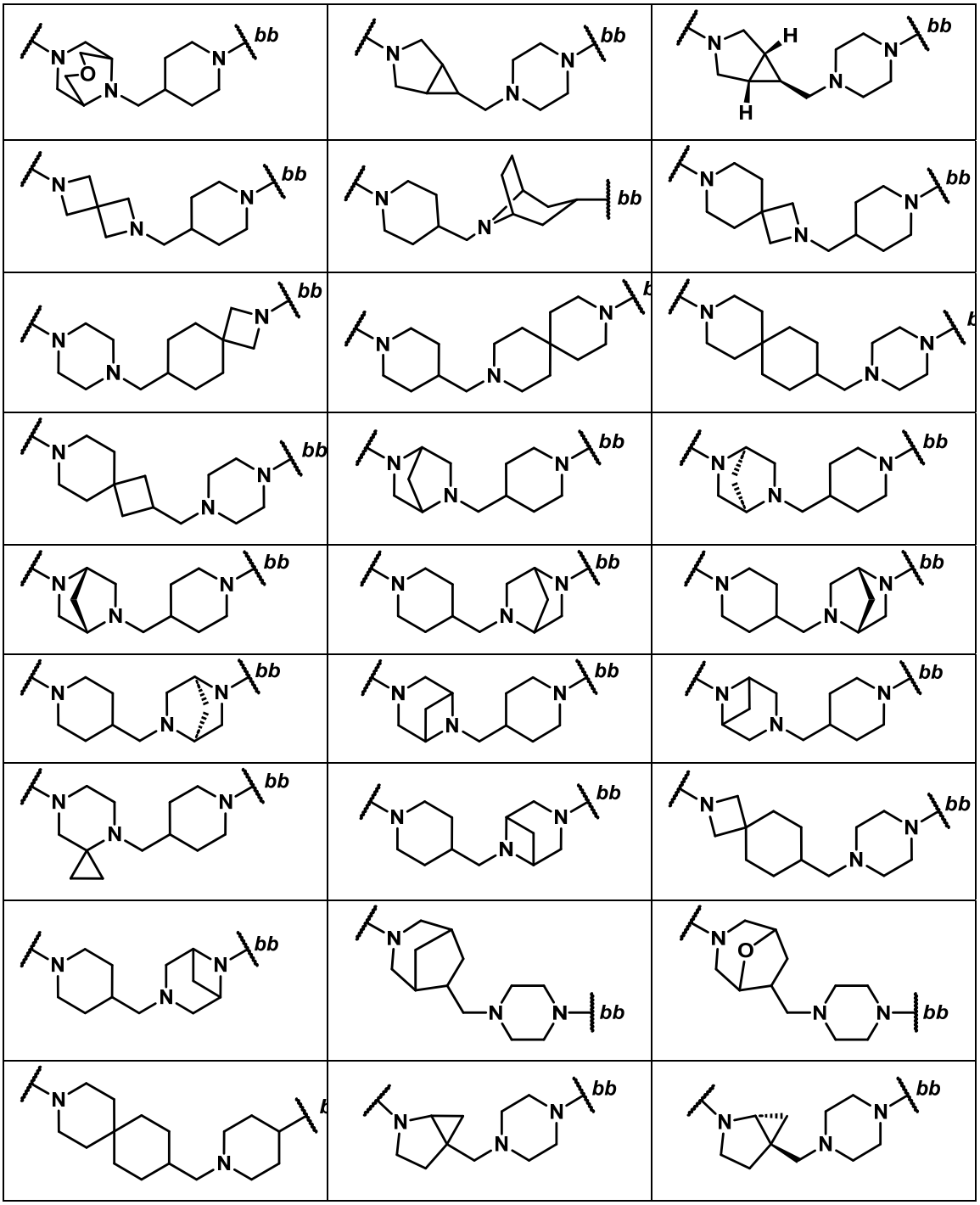
el otro $\mathbf{L^{A4}}$ es un heterociclileno bicíclico condensado de 6-12 (por ejemplo, 6) miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; y

cada $\mathbf{L^{A4}}$ contiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y ningún heteroátomo adicional.

Realización 22. El compuesto de las Realizaciones 17 o 18, en donde el resto $\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$ se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-3**:

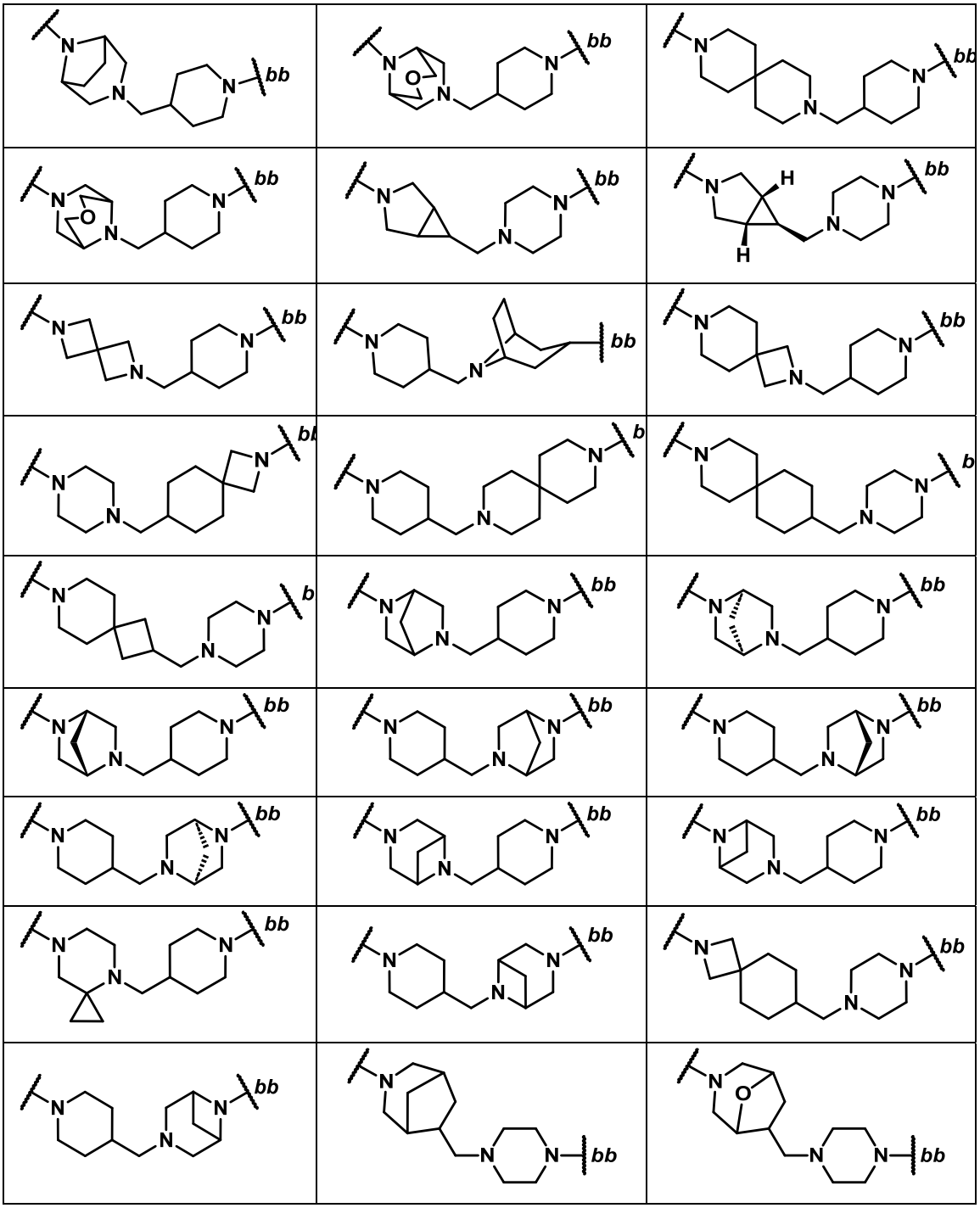
**Tabla L-I-a-3**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |



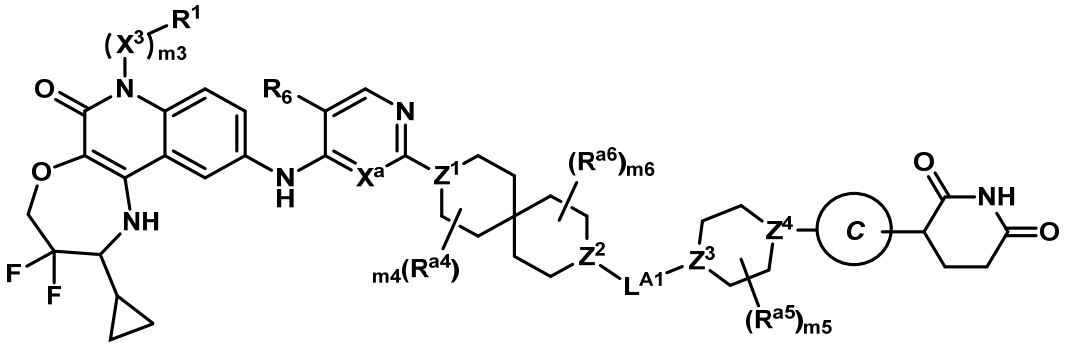
en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

**Tabla L-I-a-3**



en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 23. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 o 17, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-aa-4**):



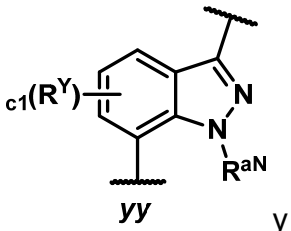
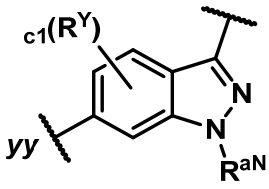
Fórmula (**I-aa-4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**$X^a$** es N o CH;

**$R^6$** es -F o -Cl;

**m3** es 1, **$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ y **$R^1$** es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  , en donde: **c1** es 0 o 1, **$R^Y$** se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F, y **$R^{aN}$** es alquilo $C_{1-3}$;

**$L^{A1}$** es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

**$Z^1$** y **$Z^2$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a4}$** y N;

**$Z^3$** y **$Z^4$** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**$R^{a5}$** y N,

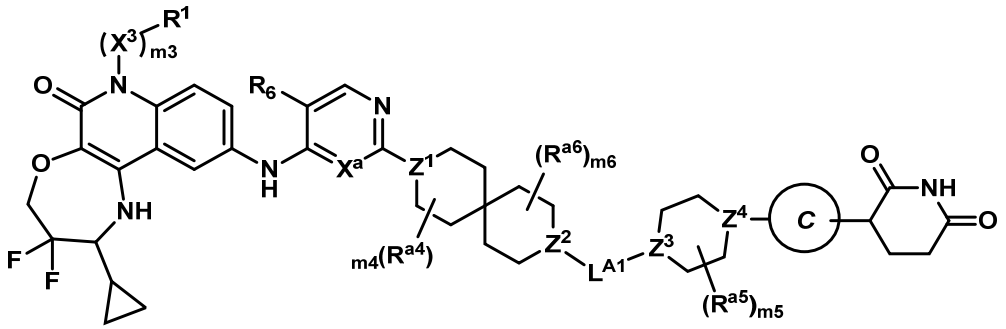
con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m6** son independientemente 0 o 1;

**m5** es 0, 1 o 2; y

cada $\mathbf{R^{a4}}$, $\mathbf{R^{a5}}$ y $\mathbf{R^{a6}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 24. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-4, 17, 18, o 23, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**I-a-4**):



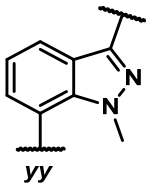
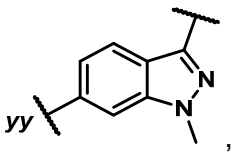
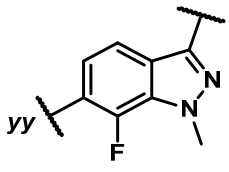
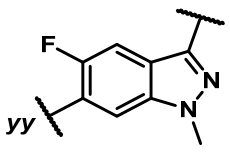
Fórmula (**I-a-4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\mathbf{X^a}$ es N o CH;

$\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl;

**m3** es 1, $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ y $\mathbf{R^1}$ es H;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  y  ;

$\mathbf{L^{A1}}$ es $CH_2$, CHMe o $CMe_2$;

$\mathbf{Z^1}$ y $\mathbf{Z^2}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a4}}$ y N;

$\mathbf{Z^3}$ y $\mathbf{Z^4}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C$\mathbf{R^{a5}}$ y N,

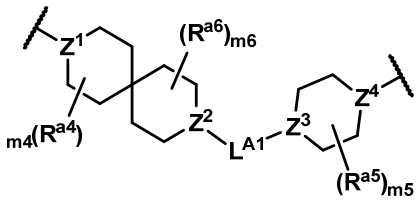
con la condición de que al menos uno de **$Z^1$** y **$Z^2$** es N; al menos uno de **$Z^3$** y **$Z^4$** es N; y cuando **$Z^2$** es N, **$Z^3$** es CH o C**$R^{a5}$**;

**m4** y **m6** son independientemente 0 o 1;

**m5** es 0, 1 o 2; y

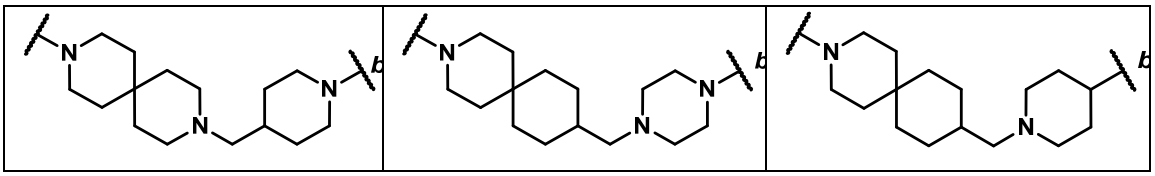
cada **$R^{a4}$**, **$R^{a5}$** y **$R^{a6}$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi $C_{1-3}$, OH y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Realización 25. El compuesto de las Realizaciones 23 o 24, en donde el resto



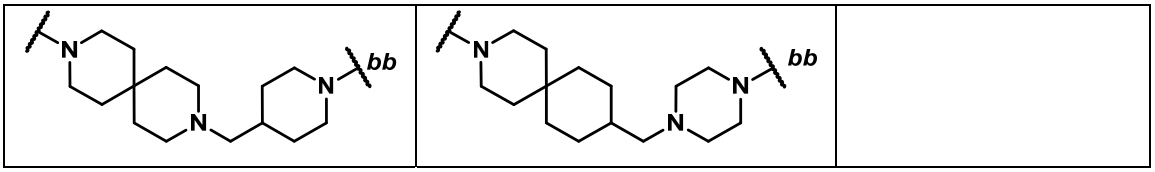

se selecciona del grupo que consiste en los restos representados en la **Tabla L-I-a-4**

**Tabla L-I-a-4**



en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**; o

**Tabla L-I-a-4**



en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Realización 26. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-25, en donde **$X^a$** es N.

Realización 27. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-25, en donde **$X^a$** es CH.

Realización 28. El compuesto de la Realización 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 186, 186a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a,**

**388, 388a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 397, 397a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 434, 434a, 435, 435a, 438, 438a, 440, 440a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 450, 450a, 452, 452a, 453, 453a, 458, 458a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 467, 467a, 469, 469a, 470, 470a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 509, 509a, 510, 510a, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 540, 540a, 541, 541a, 548, 548a, 548b, 550, 550a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 561, 561a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 572, 572a, 573, 573a, 574, 574a, 576, 576a, 577, 577a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 581, 581a, 582, 582a** y **582b** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 186, 186a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 395, 395a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 412, 412a, 416, 416a, 419, 419a, 421, 421a, 422, 422a, 426, 426a, 426b, 434, 434a, 435, 435a, 438, 438a, 440, 440a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 450, 450a, 452, 452a, 453, 453a, 458, 458a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 467, 467a, 469, 469a, 470, 470a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 485, 485a, 486,**

**486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 509, 509a, 510, 510a, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 533, 533a, 538, 538a, 538b, 548, 548a, 548b 550, 550a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 561, 561a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565** y **565a** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 186, 186a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 395, 395a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 412, 412a, 416, 416a, 419, 419a, 421, 421a, 422, 422a, 426, 426a, 426b, 434, 434a, 435, 435a, 438, 438a, 440, 440a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 450, 450a, 452, 452a, 453, 453a, 458, 458a, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 467, 467a, 469, 469a, 470, 470a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 491, 491a, 491b, 493, 493a, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499,** y **499a**, como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 214, 214a, 214b, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 385, 385a, 386, 386a, 395, 395a, 398, 398a, 400, 400a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 412, 412a, 416** y **416a** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 30. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 29 para su uso en un tratamiento.

Realización 31. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 29 para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico, un cáncer de mama, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de cerebro y un cáncer de pulmón.

Realización 32. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 31, en donde el cáncer hematológico es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en: es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL y ALL (por ejemplo, B-ALL); opcionalmente en donde el cáncer hematológico es FL o DLBCL; opcionalmente donde el cáncer hematológico es DLBCL.

Realización 33. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 30 y un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo

que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento.

Realización 34. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 33 y un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos.

Realización 35. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 29 para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en el cáncer hematológico que es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de

linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL y ALL (por ejemplo, B-ALL); opcionalmente en donde el cáncer hematológico es FL o DLBCL; opcionalmente donde el cáncer es DLBCL, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Realizaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 29.

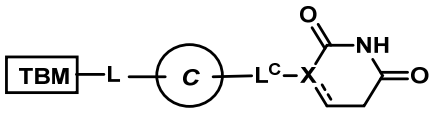
Realización 36. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 35, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del

complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos.

Realización 37. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 36, en donde el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 29, y el agente terapéutico o terapia adicional se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente.

**Realizaciones de Fórmula (I) de ejemplo**

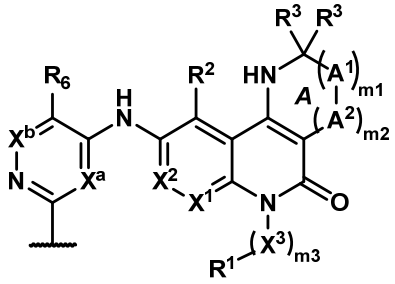
Realización 1. Un compuesto de Fórmula (**I**):




Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

**TBM** es **(T1)**:




(**T1**)

**$X^1$** se selecciona del grupo que consiste en N y C**$R^2$**;

**$X^2$** es CH;

cada **$R^2$** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, ciano, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -OH y -N**$R^d$R$^e$**;

**m3** es 0 o 1;

**$X^3$** es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 **$R^c$**;

**$R^1$** se selecciona del grupo que consiste en: H y cicloalquilo $C_{3-6}$;

**m1** es 2; cada **$A^1$** es independientemente $CH_2$, CH**$R^4$** o C**$R^4R^4$**;

**m2** es 1; **$A^2$** es -O-;

un $\mathbf{R^3}$ se selecciona del grupo que consiste en:

**(i)** cicloalquilo $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$, y

**(ii)** alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

el otro $\mathbf{R^3}$ es H;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{X^a}$ se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y CF;

$\mathbf{X^b}$ se selecciona del grupo que consiste en N y C$\mathbf{R^{x1}}$;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^{x1}}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo $C_{1-2}$, haloalquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-2}$, CN y -C≡CH;

**L** es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)**:

**(AA)**

**n1** es un número entero de 1 a 15; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$, $\mathbf{L^{A3}}$, y $\mathbf{L^{A4}}$, con la condición de que 1-3 apariciones de $\mathbf{L^A}$ sean $\mathbf{L^{A4}}$;

**(BB)**

**n1** es un número entero de 0 a 20; y

cada $\mathbf{L^A}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{L^{A1}}$ y $\mathbf{L^{A3}}$;

cada $\mathbf{L^{A1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH\mathbf{R^L}-$ y $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$ y C(=O);

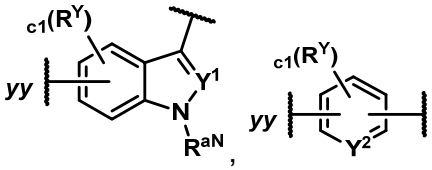
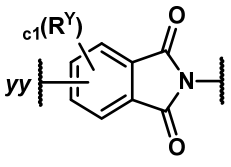
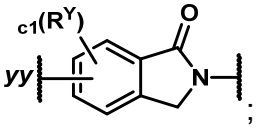
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** cicloalquileno $C_{3-15}$ o heterociclileno de 3-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$; y

**(b)** arileno $C_{6-15}$ o heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

a condición de que **L** no contenga ningún enlace O-O, N-O, N-N, N-S(O)$_0$ u O-S(O)$_{0-2}$;

en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -alcoxi $C_{1-6}$, -haloalcoxi $C_{1-6}$, -N$\mathbf{R^d R^e}$, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, **-$\mathbf{R^b}$** y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  , ,  y  ;

**c1** es 0, 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{R^Y}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

$\mathbf{R^{aN}}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

$\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ son independientemente N, CH, o C$\mathbf{R^Y}$;

***yy*** representa el punto de unión a **L**;

**X** es CH, C o N;

el  es un enlace sencillo o un doble enlace;

$\mathbf{L^C}$ se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -$CH_2$-, -CH$\mathbf{R^a}$-, -C($\mathbf{R^a}$)$_2$-, -C(=O)-, -N($\mathbf{R^d}$)- y O, con la condición de que cuando **X** sea N, entonces $\mathbf{L^C}$ sea distinto de O; y

además con la condición de que cuando el **Anillo C** está unido a **-$\mathbf{L^C}$-** a través de un anillo de nitrógeno, **X** es CH y $\mathbf{L^C}$ es un enlace;

cada $\mathbf{R^a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

**(a)** halo;

**(b)** ciano;

**(c)** -OH;

**(d)** oxo;

**(e)** alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

**(f)** $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$;

**(g)** C(=O)alquilo $C_{1-6}$;

**(h)** C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$;

**(i)** C(=O)OH;

**(j)** C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$;

**(k)** C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$;

**(l)** $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

**(m)** $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$);

**(n)** $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$);

**(o)** $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$; y

**(p)** alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$ o alquinilo $C_{2-6}$, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

cada $\mathbf{R^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ y $\mathbf{-R^{b1}}$, en donde:

cada **b** es independientemente 1, 2 o 3;

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -N(alquil $C_{1-3}$)-, $-S(O)_{0-2}$-, C(=O) y alquileno $C_{1-3}$; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{1-6}$ haloalcoxi, $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)OH, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{0-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$) y $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$;

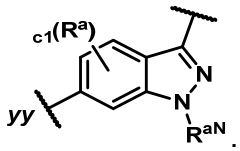
cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo $C_{1-6}$, C(=O)haloalquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-alquilo $C_{1-6}$, C(=O)O-haloalquilo $C_{1-6}$, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo $C_{1-6}$), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$ y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo $C_{1-3}$ y haloalquilo $C_{1-3}$; y

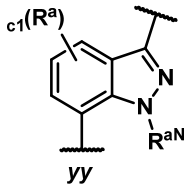
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, -OH, -(alquilen $C_{0-3}$)-alcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-haloalcoxi $C_{1-6}$, -(alquilen $C_{0-3}$)-$NH_2$, -(alquilen $C_{0-3}$)-N(H)(alquilo $C_{1-3}$) y –(alquilen $C_{0-3}$)-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$.

Realización 2. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es




.

Realización 3. El compuesto de la Realización 1, en donde el **Anillo C** es




.

Realización 4. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde **c1** es 0.

Realización 5. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^Y}$ es halo (por ejemplo, -F).

Realización 6. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-5, en donde $\mathbf{R^{aN}}$ es alquilo $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilo).

Realización 7. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-6, en donde **X** es CH.

Realización 8. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-7, en donde $\mathbf{L^C}$ es un enlace.

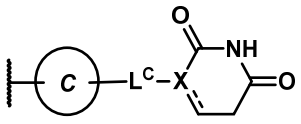
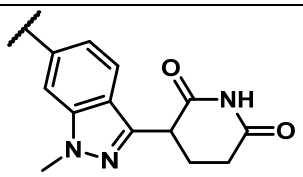
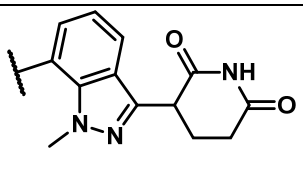
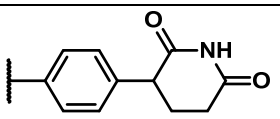
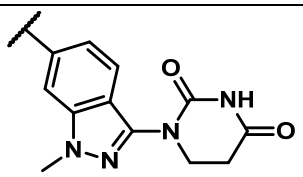
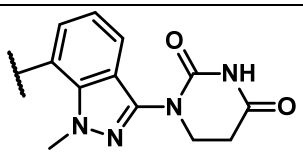
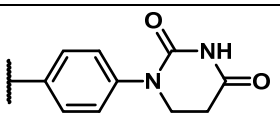
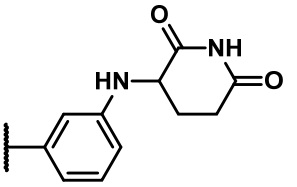
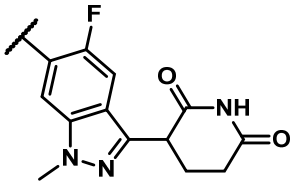
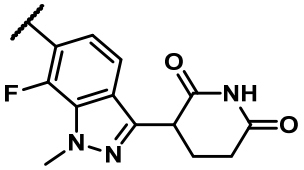
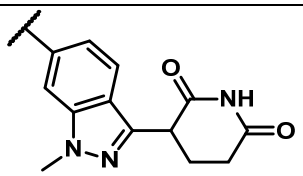
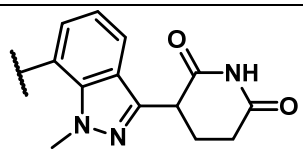
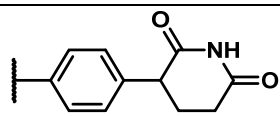
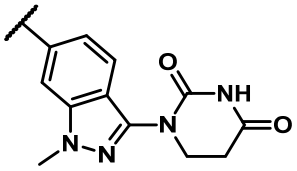
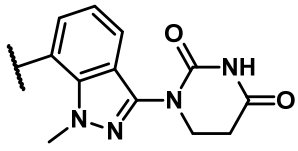
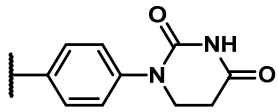
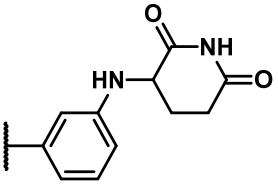
Realización 9. El compuesto de la Realización 1, en donde el resto  se selecciona del grupo que consiste en los restos delineados en la **Tabla CM-1b** o la **Tabla CM-1a:**

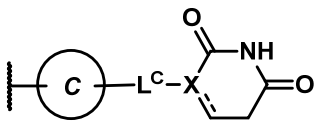
**Tabla CM-1b**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

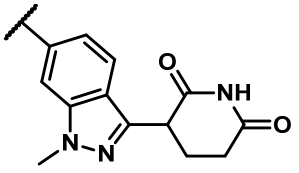
o la **Tabla CM-1a**

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

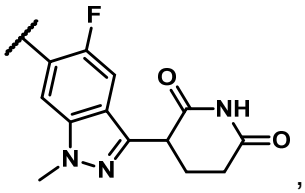
Realización 10. El compuesto de la Realización 9, en donde el resto



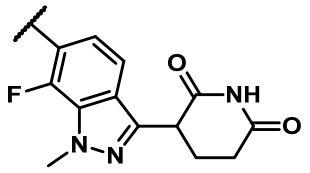
es



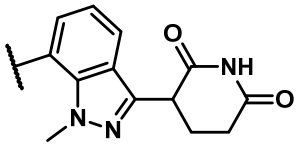
,



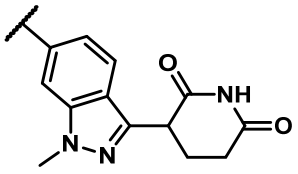
,



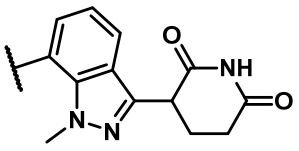
o



; o



o



.

Realización 11. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-10, en donde **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -C(**R**$^4$**R**$^4$)-CH$_2$-* (por ejemplo, -CF$_2$-CH$_2$-*), en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

Realización 12. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde un **R**$^3$ es cicloalquilo C$_{3-6}$; y el otro **R**$^3$ es H.

Realización 13. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-12, en donde un **R**$^3$ es ciclopropilo; y el otro **R**$^3$ es H.

Realización 14. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-10, en donde un **R**$^3$ es ciclopropilo; el otro **R**$^3$ es H; y **–(A$^1$)$_{m1}$-** es -CF$_2$-CH$_2$-*, en donde * representa el punto de unión a **–(A$^2$)$_{m2}$-**.

Realización 15. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-14, en donde el átomo de carbono al que está unido cada **R**$^3$ tiene la configuración estereoquímica (*S*).

Realización 16. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-15, en donde **X**$^1$ es CH.

Realización 17. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde **X**$^a$ es N; y **X**$^b$ es CH.

Realización 18. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde $\mathbf{X^a}$ es CH; y $\mathbf{X^b}$ es CH.

Realización 19. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde $\mathbf{R^6}$ es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br) o CN; o $\mathbf{R^6}$ es halo (por ejemplo, -F, -Cl, -Br).

Realización 20. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19, en donde $\mathbf{R^6}$ es -F.

Realización 21. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19, en donde $\mathbf{R^6}$ es -Cl.

Realización 22. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde cada $\mathbf{R^2}$ es H.

Realización 23. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-22, en donde **m3** es 1; y $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ (por ejemplo, metileno, etileno o isopropileno).

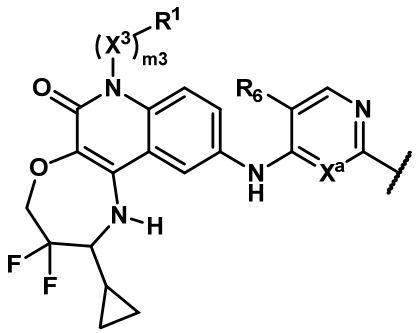
Realización 24. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-22, en donde **m3** es 0.

Realización 25. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-24, en donde $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 26. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-22, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 27. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-22, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 28. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-22, en donde $\mathbf{-(X^3)_{m3}-R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo (por ejemplo, metilo).

Realización 29. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-10, en donde **TBM** es  (**T1-a**).

Realización 30. El compuesto de la Realización 29, en donde **m3** es 1; $\mathbf{X^3}$ es alquileno $C_{1-3}$; y $\mathbf{R^1}$ es H.

Realización 31. El compuesto de las Realizaciones 29 o 30, en donde **–** $\mathbf{(X^3)_{m3}}$**-**$\mathbf{R^1}$ es metilo, etilo o isopropilo.

Realización 32. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 29-31, en donde $\mathbf{X^a}$ es CH.

Realización 33. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 29-31, en donde $\mathbf{X^a}$ es N.

Realización 34. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 29-33, en donde $\mathbf{R^6}$ es -F o -Cl.

Realización 35. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-34, en donde **L** es $–(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}–$, en donde $\mathbf{L^A}$ y **n1** se definen de acuerdo con **(AA).**

Realización 36. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-35, en donde **n1** es un número entero de 1 a 5.

Realización 37. El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-36, en donde **n1** es un número entero de 2 a 4 (por ejemplo, 2 o 3).

Realización 38. El compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 170, 170a, 186, 186a, 194, 194a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 375, 375a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397,**

**397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 417, 417a, 418, 418a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 423, 423a, 424, 424a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 433, 433a, 434, 434a, 435, 435a, 436, 436a, 437, 437a, 438, 438a, 439, 439a, 440, 440a, 441, 441a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 447, 447a, 448, 448a, 449, 449a, 450, 450a, 451, 451a, 451b, 452, 452a, 453, 453a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 458, 458a, 459, 459a, 459b, 460, 460a, 460b, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 466, 466a, 466b, 467, 467a, 468, 468a, 469, 469a, 470, 470a, 471, 471a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 478, 478a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 484, 484a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 490, 490a, 491, 491a, 491b, 492, 492a, 492b, 492c, 492d, 493, 493a, 493b, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 499b, 500, 500a, 500b, 501, 501a, 502, 502a, 503, 503a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 508, 508a, 509, 509a, 510, 510a, 511, 511a, 511b, 512, 512a, 512b, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 518, 518a, 519, 519a, 520, 520a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 524, 524a, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 534, 534a, 534b, 534c, 534d, 535, 535a, 536, 536a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 538c, 539, 539a, 540, 540a, 541, 541a, 542, 542a, 543, 543a, 544, 544a, 545, 545a, 546, 546a, 547, 547a, 548, 548a, 548b, 549, 549a, 550, 550a, 551, 551a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 559, 559a, 559b, 560, 560a, 560b, 561, 561a, 562, 562a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 566, 566a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 570, 570a, 572, 572a, 573, 573a, 574, 574a, 575, 575a, 575b, 576, 576a, 577, 577a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 581, 581a, 582, 582a,** y **582b** como

se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 170, 170a, 186, 186a, 194, 194a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 375, 375a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 417, 417a, 418, 418a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 423, 423a, 424, 424a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 433, 433a, 434, 434a, 435, 435a, 436, 436a, 437, 437a, 438, 438a, 439, 439a, 440, 440a, 441, 441a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 447, 447a, 448, 448a, 449, 449a, 450, 450a, 451, 451a, 451b, 452, 452a, 453, 453a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 458, 458a, 459, 459a, 459b, 460, 460a, 460b, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 466, 466a, 466b, 467, 467a, 468, 468a, 469, 469a, 470, 470a, 471, 471a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 478, 478a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 484, 484a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 490, 490a, 491, 491a, 491b, 492, 492a, 492b, 492c, 492d, 493, 493a, 493b, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 500, 500a, 500b, 501, 501a, 502, 502a, 503, 503a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 508, 508a, 509, 509a, 510, 510a, 511, 511a, 512, 512a, 512b, 513, 513a, 514, 514a, 516, 516a, 518, 518a, 519, 519a, 520, 520a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 524, 524a, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 534, 534a, 534b, 534c, 534d, 535, 535a, 536, 536a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 538c, 539, 539a, 540, 540a, 541, 541a, 542, 542a, 543, 543a, 544, 544a, 545, 545a, 546,**

**546a, 547, 547a, 548, 548a, 548b, 549, 549a, 550, 550a, 551, 551a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 559, 559a, 559b, 560, 560a, 560b, 561, 561a, 562, 562a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 566, 566a, 568, 568a, 568b, 569, 569a, 570, 570a, 572, 572a, 573, 573a, 574, 574a, 575, 575a, 575b, 576, 576a, 577, 577a, 578, 578a, 578b, 579, 579a, 579b, 581, 581a, 582, 582a,** y **582b** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 170, 170a, 186, 186a, 194, 194a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 375, 375a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 417, 417a, 418, 418a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 423, 423a, 424, 424a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 433, 433a, 434, 434a, 435, 435a, 436, 436a, 437, 437a, 438, 438a, 439, 439a, 440, 440a, 441, 441a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 447, 447a, 448, 448a, 449, 449a, 450, 450a, 451, 451a, 451b, 452, 452a, 453, 453a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 458, 458a, 459, 459a, 459b, 460, 460a, 460b, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 466, 466a, 466b, 467, 467a, 468, 468a, 469, 469a, 470, 470a, 471, 471a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 478, 478a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 484, 484a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 490, 490a, 491, 491a, 491b, 492, 492a, 492b, 492c, 492d, 493, 493a, 493b, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b, 497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 500, 500a, 500b, 501, 501a, 502, 502a, 503, 503a, 504, 504a, 505, 505a, 506, 506a, 506b, 507, 507a, 508, 508a, 509, 509a, 510, 510a, 511, 511a, 512, 512a, 512b, 513, 513a, 514, 514a, 516,**

**516a, 518, 518a, 519, 519a, 520, 520a, 521, 521a, 522, 522a, 522b, 523, 523a, 523b, 524, 524a, 525, 525a, 525b, 525c, 525d, 526, 526a, 527, 527a, 527b, 528, 528a, 529, 529a, 529b, 529c, 530, 530a, 531, 531a, 532, 532a, 533, 533a, 534, 534a, 534b, 534c, 534d, 535, 535a, 536, 536a, 537, 537a, 538, 538a, 538b, 539, 539a, 540, 540a, 541, 541a, 542, 542a, 543, 543a, 544, 544a, 545, 545a, 546, 546a, 547, 547a, 548, 548a, 548b, 549, 549a, 550, 550a, 551, 551a, 552, 552a, 553, 553a, 554, 554a, 555, 555a, 556, 556a, 557, 557a, 558, 558a, 559, 559a, 559b, 560, 560a, 560b, 561, 561a, 562, 562a, 563, 563a, 563b, 564, 564a, 565, 565a, 566,** y **566a** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 133, 133a, 170, 170a, 186, 186a, 194, 194a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 375, 375a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416, 416a, 417, 417a, 418, 418a, 419, 419a, 420, 420a, 421, 421a, 422, 422a, 423, 423a, 424, 424a, 425, 425a, 426, 426a, 426b, 427, 427a, 428, 428a, 429, 429a, 430, 430a, 431, 431a, 432, 432a, 433, 433a, 434, 434a, 435, 435a, 436, 436a, 437, 437a, 438, 438a, 439, 439a, 440, 440a, 441, 441a, 442, 442a, 442b, 443, 443a, 443b, 444, 444a, 445, 445a, 446, 446a, 447, 447a, 448, 448a, 449, 449a, 450, 450a, 451, 451a, 451b, 452, 452a, 453, 453a, 454, 454a, 455, 455a, 456, 456a, 457, 457a, 458, 458a, 459, 459a, 459b, 460, 460a, 460b, 461, 461a, 462, 462a, 463, 463a, 464, 464a, 464b, 464c, 464d, 465, 465a, 465b, 465c, 465d, 466, 466a, 466b, 467, 467a, 468, 468a, 469, 469a, 470, 470a, 471, 471a, 472, 472a, 473, 473a, 474, 474a, 475, 475a, 475b, 476, 476a, 476b, 477, 477a, 478, 478a, 479, 479a, 480, 480a, 481, 481a, 481b, 482, 482a, 482b, 483, 483a, 484, 484a, 485, 485a, 486, 486a, 486b, 486c, 486d, 487, 487a, 487b, 487c, 487d, 488, 488a, 489, 489a, 490, 490a, 491, 491a, 491b, 492, 492a, 493, 493a, 494, 494a, 495, 495a, 496, 496a, 496b,**

**497, 497a, 498, 498a, 499, 499a, 500, 500a,** y **500b** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

los Compuestos N.º **101, 101a, 102, 102a, 130, 130a, 132, 132a, 214, 214a, 214b, 374, 374a, 379, 379a, 379b, 380, 380a, 380b, 381, 381a, 381b, 382, 382a, 383, 383a, 384, 384a, 385, 385a, 386, 386a, 387, 387a, 388, 388a, 389, 389a, 390, 390a, 391, 391a, 392, 392a, 393, 393a, 394, 394a, 395, 395a, 396, 396a, 397, 397a, 398, 398a, 399, 399a, 400, 400a, 401, 401a, 402, 402a, 403, 403a, 404, 404a, 405, 405a, 406, 406a, 407, 407a, 408, 408a, 409, 409a, 410, 410a, 411, 411a, 412, 412a, 413, 413a, 414, 414a, 415, 415a, 416,** y **416a** como se representan en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 40. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 39 para su uso en un tratamiento.

Realización 41. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 39 para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico, un cáncer de mama, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de cerebro y un cáncer de pulmón.

Realización 42. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 41, en donde el cáncer hematológico es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer hematológico

se selecciona del grupo que consiste en: es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL y ALL (por ejemplo, B-ALL); opcionalmente en donde el cáncer hematológico es FL o DLBCL; opcionalmente donde el cáncer hematológico es DLBCL.

Realización 43. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 40 y un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento.

Realización 44. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 42 y un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida

inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos.

Realización 45. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 39 para su uso en un método para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes (IVLBCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide crónica (CML); opcionalmente en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en DLBCL, FL, MCL, BL, PTCL y ALL (por ejemplo, B-ALL); opcionalmente en donde el cáncer es FL o DLBCL; opcionalmente donde el cáncer es DLBCL, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Realizaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 39.

Realización 46. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 45, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Abl (por ejemplo, un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb (PRC2), un fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3, quimioterapia y una combinación de los mismos; o un agente terapéutico o terapia adicional seleccionado del grupo que consiste en o es un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Bcl-$X_L$, un inhibidor de XPO1, un inhibidor del complejo represor 2 polycomb, aun fármaco de imida inmunomodulador, terapia anti CD19, terapia anti CD20, terapia anti CD3 y una combinación de los mismos.

Realización 47. El compuesto o la composición farmacéutica de la Realización 46, en donde el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Realización 39, y el agente terapéutico o terapia adicional se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.